Leiden 1956

DE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN HUIDNECROSE

STANFORD LANE MEDICAL LIBRARY SAN FRANCISCO

F. T. I. OEY

DE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN HUIDNECROSE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN OP
GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
Dr A. E. VAN ARKEL, HOOGLERAAR IN DE
FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP
WOENSDAG 16 MEI 1956
TE 16 UUR

DOOR

FREDERICUS OEY TOAN ING
GEBOREN TE TEGAL (JAVA) IN 1926

UITGEVERIJ „EXCELSIOR" - ORANJEPLEIN 96 - 'S-GRAVENHAGE

PROMOTOR: PROF. DR W. F. SUERMONDT

Dit proefschrift werd bewerkt in het Ziekenhuis van de H. Joannes de Deo te 's Gravenhage, op de heelkundige afdeling (Hoofden: Dr P.M.E.Ph. Nyst en J.E.P.M.Regout) en op de pathologisch-anatomische afdeling (Hoofd: Dr W.H.Minder).

Aan mijn vrouw
Aan mijn dochter

INHOUD

Inleiding 7

Hoofdstuk I:
Literatuur-overzicht over: varidase 13
trypsine 20
papaine 26
hyaluronidase 28
zuren 29

Hoofdstuk II:
Eigen onderzoek: 35
1. In vitro 35
2. In vivo: A. huidnecrose 36
B. wondinfectie 56
C. getransplanteerd huidweefsel 60
3. Onderzoek in de kliniek 63

Hoofdstuk III:
Toxische reacties van: varidase 70
trypsine 73
pyrodruivenzuur en citroenzuur 75

Hoofdstuk IV: Samenvatting en slotbeschouwing 76

Summary and conclusions 78

Ringkasan dan achir kalam 80

Literatuur 82

INLEIDING

definitie necrose

Necrose is de benaming voor weefsel-dood. Treedt daarbij infectie op met rotting, dan spreekt men van gangreen. Terwijl Tendeloo in zijn leerboek over algemene pathologie het begrip gangreen reserveren wil voor die gevallen, waarbij putrefactie aanwezig is, kent men, vooral in de Angelsaksische literatuur, de benaming „droog gangreen", dat pathologisch anatomisch een ischaemische necrose is, dus zonder rotting en de benaming „nat gangreen", waarbij wel rotting optreedt.

Een mooi voorbeeld van droog gangreen (necrosis sicca) vindt men bij de embolie van een grote arterie in een extremiteit, die niet tijdig behandeld is. De huid, die eerst bleek of grauw is, wordt geleidelijk groen, bruin en tenslotte zwart door haemolyse van het door de necrotisch geworden vaatwand uitgetreden bloed en door inwerking van zwavelverbindingen op het vrijgekomen ijzer.

Necrose is echter niet altijd een aseptisch proces. Indien de necrose niet primair geïnfecteerd is, komen er toch zeer gemakkelijk bacteriën in. Slechts de aard van de infectie is bij necrose verschillend van die bij gangreen.

oorzaken necrose

De belangrijkste oorzaken van necrose, zoals die in de kliniek worden gezien, zijn:

1. circulatie-stoornissen:
   veneuse thrombose en varices (ulcus cruris);
   arteriele thrombose op de bodem van arteriosclerose, thrombo-angiitis obliterans e.a.;
   arteriele embolie en verwonding van grote arteriën.
2. infectie:
   osteomyelitis, carbunkels, geïnfecteerde operatie-wonden en amputatie-stompen, geïnfecteerde sinus pilonidalis, peri-anale abscessen en fistels.
3. verschillende vormen van physische energie:
   verbranding, bevriezing, druk (decubitus) en electriciteit.
4. chemische stoffen:
   dicumacyl (Verhagen en Wiersema), salvarsan, somnifeen, arterenol (Kepes) e.a.

Bovendien bestaat er vaak een combinatie van deze factoren.

reactie op de aanwezigheid van necrose

Zodra necrose optreedt, reageert het organisme zodanig, dat dit afgestorven deel afgestoten wordt van het omgevende weefsel. Dit proces, demarkatie genoemd, is in principe overal gelijk, doch de snelheid en inten-

siteit daarvan kunnen onder verschillende omstandigheden en op verschillende plaatsen van het lichaam verschillend zijn.

In het grensgebied tussen gezond en necrotisch weefsel treedt een aseptische ontsteking op: hyperaemie en inter-cellulaire exsudatie; vervolgens ontstaat granulatie-weefsel, dat de necrotische haard afgrenst (demarkeert). Indien dit procès ongestoord voortgaat, wordt het necrotische weefsel volkomen afgestoten. Bij inwendige organen wordt deze weefsel-sequester door proteolytische fermenten, afkomstig van leucocyten, gedeeltelijk opgelost en door phagocyten opgeruimd. Uiteindelijk wordt het vervangen door bindweefsel, uitgaande van het granulatie-weefsel.

complicaties ten gevolge van necrose infectie

Doch dit gunstig verloop van de demarkatie ziet men helaas zelden. Necrose immers bevordert de wondinfectie. Deze ontstaat in de meeste gevallen van buiten af, maar kan ook langs de bloed- en lymfbanen komen. Het is bekend, dat, terwijl de vroege dood bij verbrandingen door de shock veroorzaakt wordt, de dood, die pas later optreedt, mede aan algemene sepsis of aan resorptie van toxische stoffen uit de geïnfecteerde wonden is toe te schrijven. De wondinfectie wordt door de necrose bevorderd en onderhouden.

Bettman vermeldt op 744 patienten met uitgebreide verbrandingen zes dodelijke gevallen tengevolge van algemene sepsis.

Volgens Jackson zijn van de 2022 patienten met ernstige brandwonden, die in de periode van 1948-1952 in het ziekenhuis werden opgenomen, 87 ten gevolge van de verbranding overleden, en wel 46% hiervan door de shock, 33% ten gevolge van wondinfectie, 4% na chirurgische ingrepen en 7% door andere oorzaken.

vertraging wondgenezing

Necrose vertraagt ook de wondgenezing, omdat de aanwezigheid van necrotisch weefsel epithelialisatie van de wond onmogelijk maakt. De vertraging van de wondgenezing is bij brandwonden mede verantwoordelijk voor de contractuurvorming, waardoor de patienten vaak in functioneel en/of cosmetisch opzicht invalide worden.

excisie van de necrose

Iedereen erkent dan ook het grote belang van het zo snel mogelijk verwijderen van het necrotische weefsel. Men kan dit natuurlijk het radicaalste doen door de necrose te excideren.

Weidenfeld en Zumbusch probeerden dit reeds in 1905 bij verbrandingen. In de laatste tijd is er vooral in Amerika (Young, Cope en Moore), maar ook in Europa (Jackson), weer op gewezen, dat de beste therapie van verbrandingen, waarbij de hele huid necrotisch is, de primaire excisie is met daaraan onmiddellijk aansluitende huidplastiek. De vroege excisie en huidplastiek van diepe verbrandingen wordt in Nederland door Sneep aanbevolen.

Bezwaren van de excisie

Bij zeer uitgebreide verbrandingen wordt door sommige auteurs (Whittaker) de primaire excisie van de necrose slechts toegepast in het gebied van de gewrichten, de hand en de hals, terwijl Sneep bij verbrandingen van meer dan 20% van het lichaamsoppervlak bij

volwassenen en van meer dan 10% bij kinderen de primaire excisie van de wond nalaat, omdat deze door het grote bloedverlies te veel shock geeft.

moeilijke diagnose

Ook is het niet altijd mogelijk om te beoordelen, hoe diep de necrose gaat. Volgens verschillende schrijvers (Young, Cope en Moore, Whittaker, Jackson, Sneep) is de derdegraads verbranding, waarbij de hele dikte van de huid necrotisch is, wel te diagnostiseren.

Jackson onderscheidt op de eerste dag van de verbranding drie concentrische zones:

1. een buitenste zone van hyperaemie. Deze zone wordt wit bij druk en cyanotisch, indien de extremiteit proximaal van de verbrande huid wordt gestuwd;
2. een intermediaire zone van stasis. Deze zone wordt bij druk wel wit, maar blijft bij stuwing proximaal van de laesie rood door het oxyhaemoglobine, dat in de capillairen door stasis opgehoopt zit en door verlaging van het metabolisme ter plaatse niet gereduceerd wordt;
3. een centrale zone van coagulatie met wit uiterlijk, die bij druk of stuwing ook wit blijft.

Hij merkte zelf echter op, dat deze witte centrale zone van necrose niet de gehele huidlaag behoeft te betreffen.

Ook door het onderzoek naar het pijngevoel van de necrotische huid kan men niet altijd definitief vaststellen hoe diep de necrose gaat. Indien de hele huidlaag verbrand is, is de huid volkomen analgetisch. Doch partiele huidnecrose op het gezicht, op de handpalmen en op de voetzolen veroorzaakt dikwijls ook algehele analgesie, omdat hier de pijn-receptoren veel oppervlakkiger liggen dan elders op het lichaam. Ook bij verbrandingen ten gevolge van sterke zuren en alkaliën, die niet de hele huid beschadigen, is de pijnsensibiliteit vaak geheel weg.

De localisatie van de verbranding is uiteraard ook belangrijk bij de beoordeling van de uitgebreidheid van de necrose. Op plaatsen, waar de huid dun is (gezicht, hand- en voetrug), krijgt men gemakkelijker een „full-thickness" verbranding dan elders op het lichaam, waar de huid dikker is.

Bij verbrandingen geeft soms de oorzaak een aanwijzing over de uitgebreidheid van de necrose. Verbrandingen met gesmolten of roodgloeiend metaal gaan bijna altijd door de hele dikte van de huid. Electrische verbrandingen veroorzaken ook steeds diepe necrose van de huid. Bij verbrandingen door andere oorzaken (hete vloeistoffen, chemische middelen) is de uitgebreidheid van de necrose echter niet met zekerheid van te voren te voorspellen.

Hoewel het dus in sommige gevallen wel mogelijk is om de diepte van de necrose bij verbrandingen reeds vroeg te beoordelen, is dit toch vaak niet het geval.

De vroege excisie van verbrandingen, waarbij slechts een gedeelte van de huid necrotisch is, wordt in het algemeen niet nodig geacht. Door epithelialisatie vanuit de nog intacte huiddelen en haarfollikels genezen de wonden in de regel vrij snel.

Ook bij andere necrotiserende huidaandoeningen is de primaire en radicale excisie van de wond niet altijd mogelijk, noch raadzaam, omdat de uitbreiding van de necrose vaak niet te bepalen is, of omdat er reeds wondinfectie is.

chemische en enzymatische wondreiniging

Men heeft dan ook reeds lang geprobeerd om necrotische wonden met chemische en enzymatische midde-

voorwaarden

len snel schoon te krijgen. Een dergelijk middel is pas dan bruikbaar, indien aan de volgende voorwaarden voldaan is:

1. het middel moet zodanig werkzaam zijn, dat men daarmee necrotische of geinfecteerde wonden snel schoon kan krijgen;
2. het middel mag levend weefsel niet aantasten;
3. het middel mag geen belangrijke systeem- en/of locale reacties geven;
4. het gebruik van het middel moet gemakkelijk zijn (niet te frequente verbandwisselingen) en economisch verantwoord.

natte verbanden

Zeer oud is in dit verband het gebruik van natte compressen met gewoon water, physiologische zoutoplossing of met de vloeistof van Dakin *) bij geinfecteerde wonden. Door maceratie van het wondbeslag en van het necrotische weefsel hoopte men, dat de wonden snel schoon werden. De vloeistof van Dakin werkt bovendien door zijn chloorgehalte licht antiseptisch. Hoewel men daarmee betere resultaten kreeg dan wanneer de wonden droog werden behandeld, verliep het genezingsproces toch nog veel te langzaam, zodat men naar andere middelen is gaan zoeken.

Achtereenvolgens werden in de kliniek geprobeerd:

papaine pepsine

1. papaine door Harris (1937) en Tremble (1939).
2. pepsine door Howes (1944). Dit enzym tast echter ook gezond weefsel aan.

zuurpasta

3. pyrodruivenzuur-pasta door Connor en Harvey (1946) en later ook andere zuur-pasta's door Sulzberger (1947).

trypsine varidase

4. trypsine door Stücke (1949) en Reiser (1951).
5. varidase door Tillet en medewerkers (1950).

proteolytische fermenten van andere bacteriën

6. proteolytische fermenten afkomstig van dialysaten van culturen van verschillende bacteriën (Cl. histolyticum, Cl. putrescens, E. coli, Pseudomonas aeruginosa en E. proteus) door Altemeier (1951). Deze enzymen, die nog niet in gezuiverde vorm geisoleerd zijn, blijken o.a. collagenase**) te bevatten. Bij één patient met een kleine derdegraads verbranding, die met een van Cl. histolyticum afkomstig proteinase***) was behandeld, werd de necrose binnen 48 uur afgestoten.

Intramusculaire injectie van 1 cc van een oplossing, die 5% van een dergelijk enzym bevat, veroorzaakte volgens Altemeier een verkleuring van de huid ter plaatse en deed het onderliggende weefsel oplossen. Vermoedelijk deed hij deze proef bij caviae, hoewel het in de publicatie niet duidelijk vermeld werd. Verdere studies moeten uitmaken, of deze

---

*) vloeistof van Dakin = solutio hypochloritis natrici chirurgicalis, bevat 0,45-0,55% natrium hypochloriet.
**) collagenasen = collageen-splitsende enzymen
***) proteinasen = eiwit-splitsende enzymen

enzymen in gezuiverde vorm ook in staat zijn levend weefsel aan te tasten. Zolang de onschadelijkheid van deze fermenten nog niet vaststaat, mogen ze niet gebruikt worden bij de behandeling van patienten met necrotische wonden.

In de Nederlandse literatuur is over de behandeling van huidnecrose met chemische en enzymatische middelen tot nu toe nog niet geschreven.

beoordeling klinische resultaten

De beoordeling van de resultaten van bepaalde behandelingsmethoden in de kliniek is vaak moeilijk; een beoordeling alleen aan de hand van getallenstatistieken is van weinig waarde. Dit geldt wel in het bijzonder bij de behandeling van huidnecrose. De afstoting van het necrotische weefsel hangt immers van zovele factoren af, die moeilijk met elkaar te vergelijken zijn. Het behoeft geen betoog, dat bij het diabetische gangreen en bij de ulcera ten gevolge van varices of arteriosclerose, de ernst van de diabetes en van de circulatiestoornissen mede bepalend is voor de prognose van de huidaandoeningen.

Bij de traumatische wonden en verbrandingen is niet alleen de aard van het trauma of de oorzaak van de verbranding van belang, maar zowel de uitgebreidheid als de diepte van de laesies beinvloeden mede de genezingsduur van deze wonden.

Hoewel in de publicaties de resultaten met de diverse middelen soms zeer goed zijn en ook photografisch vastgelegd, is de waarde van de betreffende behandeling toch niet geheel overtuigend, omdat men altijd de vraag kan stellen, of deze aandoeningen ook niet zonder die middelen, waarvan sommige (het gezuiverde trypsine en het varidase) zeer duur zijn, zouden zijn genezen. Men weet immers, dat b.v. ulcera cruris ten gevolge van variqueuze venen aan het been vaak snel en vanzelf genezen, wanneer de veneuze stuwing in de extremiteit opgeheven is.

doel van het proefschrift

Het doel van dit proefschrift is nu verschillende middelen experimenteel te toetsen op hun waarde en zo mogelijk een efficienter en economisch meer verantwoord medicament te vinden voor de behandeling van huidnecrose.

Teneinde dit zo objectief mogelijk te kunnen doen, zijn deze middelen bij een grote reeks van caviae beproefd.

Ook het hyaluronidase werd bij deze studie gebruikt. De toepassing van dit enzym bij de behandeling van huidnecrose is nog niet eerder beschreven. Het wordt wel reeds met succes toegepast bij een aantal andere indicaties: bij de haemarthros om het bloed sneller te laten resorberen; bij het subcutaan toedienen van vocht, waardoor dit laatste sneller door het lichaam wordt opgenomen; om de vorming van intra-abdominale adhaesies te voorkomen, enz.

indeling proefschrift

Achtereenvolgens zal in hoofdstuk I een overzicht worden gegeven van de literatuur over varidase, trypsine, papaine, hyaluronidase en zuren bij de behandeling van huidnecrose.

Daarna wordt in hoofdstuk II het eigen onderzoek naar de werkzaamheid van de zo juist genoemde middelen op weefselnecrose, zowel in vitro, bij caviae als klinisch beschreven.

Aan de hand van de proeven met verschillende zuren met verschillende pH zal tenslotte getracht worden een verklaring te geven van de invloed van de waterstofionen-concentratie op de afstoting van de huidnecrose.

Ook wordt in dit hoofdstuk nog nagegaan de invloed van varidase, trypsine, papaine, hyaluronidase, pyrodruivenzuur en citroenzuur op geinfecteerde wonden en van varidase, trypsine, papaine, pyrodruivenzuur en citroenzuur op getransplanteerd huidweefsel.

In hoofdstuk III worden de toxische reacties na het gebruik van varidase, trypsine, pyrodruivenzuur en citroenzuur besproken.

Tenslotte wordt in hoofdstuk IV een samenvatting met een slotbeschouwing gegeven over de behandeling van huidnecrose.

Hoofdstuk I

LITERATUUR-OVERZICHT

Varidase

varidase

Varidase, een product van Lederle laboratories division, American cyanamid Co., bevat hoofdzakelijk twee enzymen, streptokinase en streptodornase. Daarnaast komen mogelijk nog andere stoffen voor, zoals het hyaluronidase, doch de hoeveelheden hiervan zijn door het zuiveringsproces zo gering, dat die practisch te verwaarlozen zijn.

streptokinase

Tillet en Garner hadden in 1932 reeds opgemerkt, dat bouillon-culturen van streptococcen een snelle lysis van fibrine-stolsels van menselijk bloed veroorzaakten. Deze fibrinolyserende eigenschap wordt toegeschreven aan een extra-cellulair enzym, dat voornamelijk door de Lancefield groep A en een stam van de Lancefield groep C der haemolytische streptococcen wordt geproduceerd. Men noemt dit enzym streptokinase.

werking streptokinase

Milstone, Christensen en Mac.Leod toonden aan, dat dit enzym geen directe fibrinolyserende werking heeft, maar een factor, aanwezig in de eu-globuline fractie van het plasma (plasminogeen van Christensen en Mac. Leod, profibrinolysin van Loomis), activeert. De geactiveerde fibrinolyserende factor, plasmine genoemd, lost fibrine op door afbraak van de onoplosbare eiwitten in polypeptiden. Verder remt dit plasmine de overgang van fibrinogeen in fibrine.

De waarneming, dat ongezuiverde concentraties van streptokinase tevens purulente exsudaten deden vervloeien, deed veronderstellen, dat er nog een ander enzym aanwezig moest zijn in dit streptococcen-product.

In 1948 werd door Sherry, Tillet en Christensen aangetoond, dat de viscositeit van pus door desoxyribonucleo-proteine en desoxyribonucleine-zuur wordt veroorzaakt. Deze stoffen zijn afkomstig van celkernen en vormen 30-70% van de vaste bestanddelen van purulente exsudaten.

desoxyribonuclease = streptodornase

Het was reeds langer bekend, dat desoxyribonuclease desoxyribonucleo-proteine en desoxyribonucleinezuur oplost door depolymerisatie tot purine en pyrimidine-verbindingen. Deze reactie wordt door magnesium-ionen gecatalyseerd.

Het enzym desoxyribonuclease werd later inderdaad uit media van streptococcen-culturen geisoleerd en streptodornase genoemd.

Streptokinase en streptodornase kunnen mucoproteinen, mucinen, mucopolysacchariden en fibreus weefsel niet oplossen.

Oorspronkelijk werd streptokinase gebruikt voor het verwijderen van bloedstolsels uit de pleuraholte bij de traumatische en post-operatieve haematothorax. Na de ontdekking van het tegelijkertijd aanwezige streptodornase begon men deze streptococcen-enzymen ook bij purulente aandoeningen toe te passen.

In de laatste jaren zijn, voornamelijk in de Angelsaksische landen, maar ook in Nederland, publicaties verschenen, waarin verschillende schrijvers hun klinische ervaringen en resultaten met varidase beschreven.

Aan het handelspreparaat varidase, dat in ampullen wordt geleverd, die als poeder 100.000 E streptokinase en 25.000 E streptodornase bevatten, is een buffer toegevoegd met een pH van 7,5, omdat het enzym optimaal werkt in een licht alkalisch milieu (pH 7,3 - pH 7,6).

Men kan varidase als poeder of in oplossing gebruiken. In het laatste geval lost men 1 ampul op in 10-20 cc physiologische zoutoplossing. Terwijl varidase in poedervorm gedurende enkele maanden houdbaar is, is het in oplossing na 24 uur reeds goeddeels onwerkzaam.

houdbaarheid

dosering

De dosering hangt af van de aard en de uitgebreidheid van de aandoening en moet bij elke patient individueel worden geregeld. Bij langdurige behandeling moet de dosering worden verhoogd, omdat varidase als antigeen werkt en een anti-kinase in het serum doet ontstaan, dat de werking van het enzym remt.

Miller, Ginsberg, Lipin en Long zagen bij het gebruik van varidase geen beschadiging van normale leucocyten en van gezond weefsel en meenden daarom, dat het enzym slechts extra-cellulaire nucleoproteinen en nucleolen van gedegenereerde cellen aantast.

Voor het gebruik van varidase op ulcera wordt carboxy-methyl-cellulose-gelei als vehiculum aanbevolen, waardoor de applicatie op de wonden vergemakkelijkt wordt.

Mac Vay en Sprunt behandelden enkele patienten met diabetisch gangreen met varidase-pasta, die zij bereid hebben door aan een oplossing van het enzym-preparaat aureomycine-poeder in een bepaalde verhouding toe te voegen.

scarificaties

Teneinde het contact met het enzym te vergemakkelijken wordt het aanbrengen van enkele scarificaties in het wondbeslag bij de behandeling van necrotische wonden aanbevolen.

toxische reacties

Locale en systeemreacties na de applicatie van varidase op oppervlakkige ulcera treden practisch niet op. Madden en Ravits zagen bij één patient cellulitis optreden in de omgeving van de wond.

Bij intra-pleurale injecties van varidase zijn systeemreacties beschreven: koorts, anorexie, nausea, braken en arthralgie. Verder kan het diffuus pijn geven ter plaatse, waar het enzym wordt geinjiceerd. Deze verschijnselen zouden, behoudens enkele uitzonderingen, bijna altijd binnen 24 uur zijn verdwenen.

Craddock beschreef één geval met dodelijke afloop na intra-thecale injectie van varidase bij een patient met meningitis tuberculosa (zie blz.).

In hoofdstuk III, waarin de neven-effecten van varidase en nog enkele andere middelen besproken worden, zullen deze toxische reacties uitvoeriger worden beschreven.

klinische toepassingen

Hieronder wordt een kort overzicht gegeven van de klinische toepassingen en de resultaten van varidase, zoals die door verschillende schrijvers zijn medegedeeld.

haematothorax en empyeem

Haematothorax en empyeem:

Varidase is vooral geschikt voor het verwijderen van bloedcoagula, fibrine en exsudaten uit de pleuraholte.

Tillet injiceert het varidase niet dagelijks, doch om de andere dag in de pleuraholte, zodat de fibrinolyserende factor in het serum tijd heeft zich ter plaatse in voldoende hoeveelheid op te hopen. Miller en medewerkers achten dit wachten niet nodig, omdat volgens hen de pleura-prikkeling ten gevolge van het haematoom voldoende transudatie van serum veroorzaakt. Zij brengen daarom het enzym iedere dag in de pleuraholte. 12-18 uren na het inbrengen van het varidase wordt het opgeloste materiaal uit de pleuraholte weggezogen. Dit is uiteraard belangrijk, omdat het doel van de behandeling immers het verwijderen van de bloedcoagula of van het exsudaat is. Bovendien is het belangrijk, omdat de opgeloste eiwitproducten toxische reacties geven.

De dosis, die gebruikt wordt, is meestal 100.000 E streptokinase en 25.000 E streptodornase opgelost in 20 cc physiologische zoutoplossing.

Bij de post-operatieve haematothorax staat het nog niet vast op welk tijdstip het varidase mag worden gegeven. Toediening van het enzym in een te vroeg stadium zou de stolsels in de bloedvaten kunnen oplossen en de bloeding weer aan de gang brengen. Volgens Kraan is het daarom voorzichtiger het varidase in het algemeen pas 7-10 dagen na de operatie te geven.

De resultaten, die door verschillende schrijvers zijn verkregen, worden in de tabellen 1 en 2 weergegeven.

De getallen in deze tabellen zijn overgenomen uit de publicaties van de genoemde schrijvers. De meeste van deze artikelen zijn niet veel meer dan casuistische mededelingen. Vele bijzonderheden, zoals de oorzaak van de aandoeningen, de bacteriologie, de duur van de

behandeling, de antibiotica, die vaak tegelijkertijd werden gegeven en de operaties, die soms naast de enzym-behandeling werden verricht, worden hier niet besproken, omdat dit te ver buiten het eigenlijke onderwerp van deze studie, het reinigen van huidnecrose, gaat.

Tabel 1
Haematothorax

auteurs	aantal gevallen	resultaten goed	slecht
Sherry, Tillet en Read	27	27	--
Miller, Ginsberg, Lipin en Long	6	6	--
Chandler	2	--	2
Gaensler en Strieder	3	3	--
Read en Berry	2	2	--
Tillet, Sherry, Christensen, Johnson en Hazlehurst	15	15	--
Kraan	9	8	1
Connel en Rousselot	1	1	--

Tabel 2
Empyeem

auteurs	aantal gevallen	resultaten goed	slecht
Tillet, Sherry en Read	35	30	5
Miller, Ginsberg, Lipin en Long	3	3	--
Chandler	2	1	1
Goldman	1	1	--
Tillet, Sherry, Christensen, Johnson en Hazlehurst	3	3	--
Morrel en Weinberg	2	2	--
Kraan	23	20	3

andere bloedingen

Blaasbloedingen

Smith et al. publiceerden de toepassing van varidase als hulpmiddel bij het verwijderen van bloedstolsels uit de blaas. Bij 11 patienten met bloedstolsels in de blaas, 8 na prostatectomie en 3 ten gevolge van een bloeding uit de hoger gelegen urinewegen, injiceerden zij via een catheter 100.000 E streptokinase en 25.000 E streptodornase opgelost in 20 cc physiologische zoutoplossing in de blaas, nadat de gewone irrigaties van de blaas geen resultaat hadden gegeven. In tien van de elf gevallen hadden zij succes.

Bloeding in de ductus choledochus:

St. James beschreef een patient, bij wie een cholecystectomie was verricht met drainage van de ductus choledochus door middel

van een T-buis. De eerste vijf dagen na de operatie liep de drain goed. De zesde dag kwam er bloed uit de T-buis en de galafvloed stopte. Doorspoelen van de T-drain met physiologische zoutoplossing gaf geen resultaat. Het cholangiogram toonde een obstructie in het midden van de ductus choledochus en er was geen vulling van het duodenum, noch van de ductus hepaticus met de contrast-stof. Heel langzaam injiceerden zij 400.000 E streptokinase en 100.000 E streptodornase opgelost in 1 liter physiologische zoutoplossing in de T-buis. Na deze injectie werd een donkere met bloed gemengde vloeistof teruggezogen. De derde dag kwam er weer gal uit de drain en op het contrôle-cholangiogram was er nu contrast-stof in het duodenum en de ductus hepaticus te zien.

meningitis

Meningitiden:

In het gelatineuse materiaal, afkomstig van de hersenbasis van gesuccumbeerde patienten met een tuberculeuze meningitis, vond Cathie veel exsudaat, dat hoofdzakelijk uit fibrine bestond en waarin tuberkelbacillen werden gevonden en gekweekt, die gevoelig bleken te zijn voor streptomycine, hoewel de patienten een streptomycinebehandeling zonder succes hadden gehad. Cathie concludeerde hieruit, dat het streptomycine het aanwezige exsudaat niet kan penetreren. Daarom is varidase bij de behandeling van meningitiden als adjuvans van de gebruikelijke antibiotica aanbevolen. Hij ontwikkelde een schema, dat hem goed is bevallen. De patienten krijgen gedurende 14 dagen dagelijks streptomycine en streptokinase-streptodornase intrathecaal, dan gedurende 14 dagen om de andere dag, en tenslotte nog twee weken lang om de drie dagen. In totaal geeft men dus 24 injecties intrathecaal. Is het cerebrospinaal vocht na deze zes weken zonder afwijkingen, dan wordt de behandeling stopgezet. Zo niet, dan wordt de kuur nogeens herhaald. Daarnaast krijgen de patienten ook intramusculair streptomycine in de gewone dosering van 20-30 mg per kg lichaamsgewicht per dag. De hoeveelheid varidase, die per intrathecale injectie gebruikt wordt, bedraagt 15.000 E streptokinase en 3750 E streptodornase.

Ook bij meningitiden, veroorzaakt door de Klebsiella pneumoniae of door de Pseudomonas aeruginosa worden goede resultaten beschreven met de varidase behandeling (Trice en Townsend, Tillet).

Interessant is een andere publicatie van Cathie waarin hij de resultaten van twee groepen van patienten met tuberculeuze meningitis, resp. alleen met streptomycine en met streptomycine-varidase behandeld, vergelijkt (tabel 3).

Hij spreekt van genezing, wanneer het cerebrospinaal vocht geen afwijkingen meer toonde en de patient klinisch genezen was.

In de literatuur worden de volgende gevallen van meningitis, behandeld met varidase als adjuvans van de antibiotische therapie, gepubliceerd (tabel 4).

Tabel 3

	aantal gevallen	genezen	dood
Groep A (alleen met streptomycine behandeld)	14	3 (21%)	11 (79%)
Groep B (met streptomycine en varidase behandeld)	19	11 (58%)	8 (42%)

Tabel 4

auteurs	aantal	veroorzaker	resultaten: goed	slecht
Cathie	19	tuberkelbacil	11	8
Cathie & Mac Farlane	40	idem	23	17
Williams & Bazeley	9	idem	5	4
Craddock	1	idem	--	1
Knight, Hardy & Negrin	1	Pseusomonas aeruginosa	1	--
Tillet	1	idem	1	--
Trice & Townsend	1	Klebsiella pneumoniae	1	--

Opgemerkt dient te worden, dat deze publicaties weer enkele jaren oud zijn. De vraag kan gesteld worden, of de ontdekking van de nieuwere antibiotica de intrathecale injectie van varidase niet overbodig heeft gemaakt. Verschillende kinderartsen (Schretlen en van Zaane) hebben de intrathecale toediening van antibiotica bij niet-tuberculeuze meningitiden reeds weer verlaten. Bovendien dient men met de intrathecale injectie van varidase voorzichtig te zijn, daar deze een hyperthermie met dodelijke afloop kan veroorzaken (Craddock).

huidnecrose en infectie

Meer en meer wordt het varidase ook bij allerlei locale infectieuze en necrotiserende aandoeningen gebruikt: osteomyelitis, geinfecteerde wonden na operaties, geinfecteerde sinus pilonidalis, decubitus ulcera, ulcera cruris, enz.

Vrijwel alle schrijvers krijgen goede resultaten met de varidase behandeling. De gevallen, waarbij geen succes werd verkregen, betroffen patienten in zeer slechte algemene toestand met decubitus ulcera of patienten met osteomyelitis, waar nog een sequester was achtergebleven.

Madden en Ravits wijzen er op, dat bij de decubitus ulcera de necrotische weefsels vaak mechanisch moeten worden verwijderd, wil de wond vlot genezen.

Deze schrijvers deden ook een poging om een enigszins objectief vergelijkbaar materiaal te krijgen door

bij een patient met ulcera cruris varicosa aan beide benen links met varidase en rechts met trypsine te behandelen. Na vijf dagen bleek het ulcus, dat met trypsine was behandeld, schoner te zijn dan dat aan de andere kant, waar varidase was gebruikt.

Connel en Rousselot pasten het enzym toe bij brandwonden. Vijf patienten met derdegraads verbrandingen werden door deze schrijvers met varidase behandeld. Op de vierde of vijfde dag na de verbranding begonnen zij met de enzym-behandeling, nadat enkele incisies gemaakt waren door de wondkorsten tot in het gezonde weefsel.

De resultaten noemen zij in drie van de vijf gevallen zeer goed en in de twee andere goed.

De beschrijving van één patient met derdegraads verbranding aan beide benen is interessant:

> De diagnose derdegraads verbranding is klinisch gesteld: beide benen waren oedemateus, droog en analgetisch.
>
> Het linker been werd met varidase behandeld. Nadat enkele incisies in de wondkorst waren gemaakt, werden 20.000 E streptokinase en 7.000 E streptodornase opgelost in 300 cc physiologische zoutoplossing, tezamen met 400 mg chlooramphenicol-poeder op de wond geappliceerd. Het rechter been werd met de door Connor en Harvey voor het eerst gebruikte pyrodruivenzuur-pasta behandeld (zie blz. 29). Het verband werd aan beide zijden iedere dag verwisseld.
>
> Aan het linker been is de necrose na zes dagen afgestoten, terwijl de wond aan het rechter been op de 17e dag nog niet geheel schoon was.
>
> Aangezien de uitgebreidheid van de necrose helaas niet microscopisch onderzocht is, zijn ons inziens de resultaten aan beide benen moeilijk met elkaar te vergelijken.

Bij het eigen onderzoek op caviae zal later aangetoond worden, dat varidase de afstoting van huidnecrose bij verbrandingen, die door de hele dikte van de huid gaan, niet versnelt.

bronchus-secreet

Muenster, Flance en Sweeny beschrijven het intrabronchiaal gebruik van streptokinase en streptodornase bij een patient met een lang bestaande atelectase van een longkwab.

> De klinische en röntgenologische diagnose was pneumonie met atelectase van de linker onderkwab van de long. Bij bronchoscopie werd een oedemateus bronchusslijmvlies en dik purulent exsudaat in de bronchus van de linker onderkwab gezien. Grote hoeveelheden exsudaat werden weggezogen, doch dit lukte de tweede en derde keer niet meer. Röntgenfoto's, die gedurende de drie weken, die volgden, regelmatig genomen waren, toonden geen verbetering van de toestand. 20.000 E streptokinase en 9.500 E streptodornase opgelost in 5 cc physiologische zoutoplossing, werden toen via de bronchoscoop in de bronchus van de linker onderkwab geinjiceerd. De patient gaf daarna een waterig sputum in grote hoeveelheden op. De volgende dag herhaalden zij de behandeling met de dubbele dosis streptokinase en streptodornase. De derde dag waren bij auscultatie goede ademgeruisen in het gebied van de linker onderkwab te horen en de röntgenfoto's toonden nu een duidelijke lucht-houdende longkwab ter plaatse. Drie weken later waren geen afwijkingen meer op de röntgenfoto's te zien.

intra-abdominale adhaesies

Tenslotte is varidase ook geprobeerd om de vorming van post-operatieve intra-peritoneale adhaesies te voorkomen.

Bij 50 konijnen brachten Wright en medewerkers per laparotomie enkele scarificaties aan op het peritoneum. 25 konijnen dienden als contrôle en bij de andere 25 proefdieren injiceerden zij tijdens de operatie 600.000 E - 1.400.000 E streptokinase en 180.000 E - 250.000 E streptodornase in de peritoneale holte. 14 dagen later deden zij een nieuwe laparotomie. Van de 25 contrôle konijnen toonden 23 adhaesie-vorming. Bij de andere 25, die met varidase waren behandeld, werden geen adhaesies op de scarificatie-littekens gezien.

Soortgelijke proeven hadden tevoren bij honden geen goede resultaten gegeven. Zij vermoeden, dat de dosering toen te laag is geweest, of dat varidase niet in staat is honden-serum te activeren.

conclusie

Bovenbeschreven literatuur-studie over het varidase leidt tot de volgende conclusies:

1. Door de fibrinolyserende werking van streptokinase en het vermogen van streptodornase om dikke exsudaten te doen vervloeien wordt het varidase met succes gebruikt bij de behandeling van empyemen, bloedingen in de pleuraholte en in de blaas.
2. De intrathecale injectie van varidase kan hyperthermie geven met letale afloop.
3. De gepubliceerde resultaten van de behandeling met varidase bij huidnecrose (verbrandingen, ulcera cruris) zijn bij ontbreken van vergelijkingsmateriaal niet goed te beoordelen.
4. Varidase tast levend weefsel niet aan.

Trypsine

Een ander middel, dat tegenwoordig veel gebruikt wordt voor de behandeling van huidnecrose, is het trypsine.

Hoewel de proteolytische werking van trypsine reeds lang bekend is, was Greuer uit Duitsland, voor zover is na te gaan, de eerste, die dit pancreasferment systematisch gebruikte om necrotische weefsels bij verbrandingen te verwijderen.

Het is interessant hier op te merken, dat reeds in 1933 Miller ontdekte, dat de werking van vliegenmaden, die vroeger vaak gebruikt werden bij de behandeling van chronisch etterende osteomyelitiden en andere vuile infectie-wonden, op trypsine berust, dat in de excreta kan worden aangetoond.

verbrandingen

Stücke schreef in 1949 een uitvoerig artikel over zijn ervaringen met de behandeling van zware verbrandingen met pancreasferment. Hij deed het volgens het

schema, dat door Greuer is aangegeven: de huid werd eerst schoongemaakt; met steriele pincet en schaar werden de necrotische huidflarden weggeknipt en aanwezige blaren opengemaakt; dan appliceerde hij op de verbrande huid een soort slijm, waaraan pancreaspoeder is toegevoegd. Dit slijm bestond uit:

tylose *)	5,0
natr. bicarbonas	1,0
nipagin **)	0,5
glycerin	3,0
aqua ad	100

hieraan werd 1,5 gram pancreaspoeder en 0,2 gram gedroogde gal toegevoegd.

Omdat de ontstane eiwit-afbraakstoffen een goede voedingsbodem kunnen vormen voor bacteriën, voegden zij aan het mengsel nog een antibioticum toe. In het begin gebruikten zij verschillende sulfonamidepreparaten, later ook penicilline. Bij de verbandwisseling, die iedere dag plaats had, werden de losliggende necrotische weefsels met natte deppers verwijderd. Reeds na twee dagen werd een duidelijk effect gezien. Op zijn laatst op de negende dag na de eerste behandeling was al het dode weefsel afgestoten.

Toxische reacties werden niet gezien. In de periode van 1945 tot 1947 waren door hem 100 gevallen van zware verbrandingen behandeld, waarvan 63 met pancreasferment-tylose-slijm. Tabel 5 geeft de resultaten uit deze periode en die gedurende 1912 tot 1944, toen tannine-zuur, levertraanzalf, boorzalf en andere zalven gebruikt werden.

Tabel 5

	periode 1912-1944	1945-1947
gemiddelde duur van de behandeling tot volkomen genezing van de wond	56 dagen	22 dagen
reiniging van de wond	10 dagen	5 dagen
primaire huidplastiek	18%	8%
late plastiek om functionele of cosmetische redenen	16%	0%
contracturen en keloidvorming	18%	5%

*) tylose = poly-saccharide-achtige stof, gebruikt als constituens ter verhoging van de viscositeit van oplossingen.

**) nipagin = para-oxybenzoas methylicus wordt als conserveermiddel gebruikt.

Stücke meent op grond van zijn klinische ervaring, die mede in bovenstaande tabel tot uitdrukking komt, dat de behandeling met pancreasferment van verbrandingen tot snellere wondgenezing leidt met minder keloid- en contractuurvorming.

Ons inziens moet hierop echter de restrictie worden gemaakt, dat de gemiddelde genezingstijd van wonden, zoals in deze en vele soortgelijke publicaties wordt opgegeven, voor de beoordeling van de gebruikte behandelingsmethode van weinig waarde is, indien niet tevens de aard en de uitgebreidheid van de wonden wordt vermeld. Immers wordt de genezingsduur van wonden, zoals reeds eerder is opgemerkt, mede beinvloed door de grootte en de oorzaak van de laesies.

In de jaren 1948-1949 heeft Thiele 34 gevallen van verbrandingen eveneens met pancreasferment volgens de methode van Greuer behandeld en goede resultaten gekregen.

empyemen

Reiser, Roettig en Curtis gebruikten gezuiverd kristallijn trypsine met succes bij purulente empyemen.

handelspreparaat houdbaarheid

Dit preparaat, in Amerika onder de naam van tryptar door de Amour laboratories en in Europa onder de naam van trypure novo door Novo in Kopenhagen in de handel gebracht *), is in droge poedervorm onbeperkt houdbaar. In oplossing verliest het na drie uur reeds 75% van zijn werkzaamheid.

optimale pH

Trypsine-activiteit is optimaal bij een pH van 6,8 tot 7,5.

Men kan trypsine, al naar gelang de aard van de aandoening, als poeder of in oplossing gebruiken. Voor het laatste geval wordt het poeder opgelost in Sörensen phosphaat bufferoplossing, die een pH heeft van 7,1 en die met het trypsinepoeder in de verpakking wordt bijgeleverd.

dosering

Ook hier is de dosering, evenals bij het gebruik van varidase, afhankelijk van de aard en de uitgebreidheid van de aandoening en moet bij iedere patient individueel worden geregeld.

Stücke toonde bij een onderzoek, door applicatie van het pancreasferment op diverse delen van zijn eigen lichaamsoppervlak gedurende 24 uur, aan, dat het intacte epitheel niet door het enzym wordt aangetast.

Alle schrijvers zijn het er over eens, dat trypsine alleen dood weefsel aantast en levende cellen spaart. Dit wordt verklaard door de aanwezigheid van trypsine-inhibitoren in de levende cellen.

haematothorax

Behalve Roettig en medewerkers krijgen ook anderen (Delannoy, Mc Croskey) goede resultaten met

*) Het Nederlandse preparaat van Organon te Oss, tryptanon, wordt, volgens een mededeling van de fabriek, nog niet in de handel gebracht.

trypsine bij de behandeling van haematothorax en empyemen. Het trypsine doet de bloedcoagula en de dikke pus in de pleura-holte vervloeien, waardoor de drainage van de haematothorax en van het empyeem vergemakkelijkt wordt.

Volgens Reiser zou chymo-trypsine *) de werking van trypsine potentiëren.

bronchus-secreet

Limber, Unger, Gerrits en Groen gebruikten het trypsine ook als aerosol bij patienten, die dik, taai sputum opgaven. Na de behandeling werd het sputum dun-vloeibaar.

Volgens Denton geeft deze wijze van toediening van het enzym bij chronische bronchitiden pas dan een maximum effect, indien het medicament de kleinere bronchiolen kan bereiken, m.a.w. de druppels van het aerosol moeten een diameter hebben van 1-10 µ.

De intrabronchiale toediening van trypsine werd door Peck en Levin beschreven bij twee gevallen van chronische atelectase ten gevolge van obstructie door secreet in de bronchiën en bronchiolen.

Via een bronchoscoop injiceerden zij 250 mgr tryptar opgelost in 5 cc Sörensen phosphaat oplossing in de betreffende bronchus. Hierna konden zij een belangrijke hoeveelheid dun-vloeibaar slijmig secreet opzuigen. Vier dagen later was de atelectase op de contrôle röntgenfoto niet meer te zien.

locale infecties

Evenals met het varidase, werd na de successen bij de behandeling van empyemen en haematothorax, het trypsine meer en meer ook bij allerlei andere locale infecties gebruikt: osteomyelitis, geïnfecteerde sinus pilonidalis, peri-anale abcessen, geïnfecteerde operatiewonden enz.

Samuels beschreef een geval van diabetisch gangreen van de voet, dat met tryptar behandeld werd. Na één week was de wond schoon.

Burleson gebruikte in 18 gevallen van peri-anale abcessen, tuberculeuze fistulae ani en geïnfecteerde sinus pilonidalis, trypsine met goede resultaten. Na de excisie van de fistels appliceerde hij 250 mg tryptar, opgelost in 25 cc Sörensen phosphaat oplossing, in de wond. Dit werd om de drie uur herhaald. Het enzym zou de necrose in de kleinere zij-fistels, die voor de chirurg tijdens de operatie onzichtbaar zijn, doen oplossen. Sinds het gebruik van tryptar heeft hij nooit meer een secundaire operatie wegens recidief behoeven te doen. Hij vermeldt in zijn publicatie helaas niet, of deze patienten enige tijd na de behandeling gecontrôleerd werden. Het is immers maar al te goed bekend, dat deze fistels, nadat zij per primam intentionem gesloten zijn, nog na langere tijd kunnen recidive-

*) chymo-trypsine = een proteolytisch enzym, dat verwant is aan het trypsine.

ren. Het zou interessant zijn om na te gaan, of het trypsine de kans op recidieven kan verminderen.

In tegenstelling tot andere schrijvers (Reiser, Miller), die patienten met chronische, fistelende osteomyelitis met succes met trypsine behandelden, heeft Chandler in vijf gevallen geen verbetering waargenomen.

Madden publiceerde 13 gevallen van necrotiserende huidaandoeningen (ulcera cruris, decubitus ulcera e.a.) die hij met trypsine behandelde. Bij 11 patienten kreeg hij goede resultaten.

huidziekten

Ook voor allerlei huidziekten is het trypsine geprobeerd.

Farber en medewerkers gebruikten om practische redenen het trypsine als zalf met carbo-wax als constituens (1 gram zalf bevat 10 mg trypsine). Het enzym behoudt in deze zalfbasis tenminste drie maanden zijn werkzaamheid De meeste patienten werden poliklinisch behandeld. Hun resultaten zijn als volgt:

Tabel 6

aantal patienten	aard van de huidaandoening	duur van de behandeling	resultaat goed	resultaat slecht
12	psoriasis	1-2 maanden	8	4
14	lupus erythematodes	1-4 maanden	11	3
12	chronisch eczeem	1-4 maanden	7	5
1	hypertrophische lichen planus	2 weken	--	1

De beoordeling van de resultaten bij deze huidaandoeningen is nog moeilijker dan die bij de necrotische wonden. Voor psoriasis, vele vormen van chronische eczemen en lichen planus helpen immers vaak ook verschillende soorten zalven, pasta's, schudmengsels e.a. Voor de beoordeling van de waarde van een geneesmiddel bij deze en andere dermatologische aandoeningen heeft daarom o.a. Siemens de zg. links-rechts methode ingevoerd, dwz. bij een patient wordt het middel aan één zijde van het lichaam geprobeerd, terwijl de andere zijde met een indifferent middel wordt behandeld. Op die manier kan men de resultaten vergelijken en de waarde van het betreffende medicament beoordelen.

intraveneuse toepassing

Hoewel Dragstedt, Tagnon, en Roche e Silva bij dier-experimenten shock-verschijnselen en intra-vasculaire coagulatie van het bloed na intraveneuse injectie van trypsine hebben waargenomen en ook de fabriek deze wijze van toediening nog als gecontra-indiceerd beschouwt, wordt het trypsine de laatste tijd door sommige Amerikaanse schrijvers toch ook intraveneus toegepast.

Innerfield meende, dat de toxische verschijnselen, die door Dragstedt e.a. zijn beschreven, te wijten waren aan onzuiverheden in het trypsine-preparaat,

dat zij gebruikten, zoals het chymo-trypsine *) en carboxy-peptidase **). Zelf behandelde hij 538 patienten met ulcera cruris, diabetisch gangreen, thrombose van de vena centralis retinae, thrombo-phlebitis van de benen en nog andere aandoeningen met intraveneuse injectie van gezuiverd trypsine (tryptar).

Door de fibrinolyserende werking van het trypsine op de bij bovengenoemde aandoeningen aanwezige thrombi zou de intraveneuse injectie van het enzym goede resultaten bij deze patienten geven.

De dosering moet goed gecontrôleerd worden. Het trypsine werd als intraveneus druppel-infuus gegeven: 10 - 15 mg tryptar opgelost in 100 cc physiologische zoutoplossing met een snelheid van 30 druppels per minuut.

Onaangename reacties werden bij deze dosering niet gezien. In 12% van zijn patienten zag hij een voorbijgaande roodheid met warm worden van het gezicht.

Bij doseringen van 50-250 mg zag hij vaak een phlebitis in het gebied van het infuus optreden. Bij lagere dosering werd deze complicatie veel minder vaak waargenomen.

Voorlopig lijkt ons deze intraveneuse toepassing van trypsine, die een speciale techniek van infusie en een regelmatige contrôle van het bloedstollingsschema vereist, voor het gebruik in de kliniek niet geschikt. Bij de oppervlakkige wonden is de locale applicatie van het enzym reeds goed werkzaam en voor de behandeling van de thrombose zijn er gemakkelijker te hanteren middelen, zoals heparine en dicumacyl.

toxische reacties

Systeemreacties op het locaal gebruik van trypsine werden niet gezien.

Bij intrapleuraal gebruik van het enzym kunnen histamine-achtige reacties optreden: geringe daling van de bloeddruk, vermeerdering van de pols-frequentie en lichte temperatuursverhoging. Deze zijn te bestrijden met anti-histaminica. Roettig gaf voorafgaande aan de behandeling met trypsine 25-50 mg benadryl intraveneus en na afloop nog 50-100 mg per os. Daarmee kon hij de onaangename reacties van het trypsine voorkomen.

In hoofdstuk III zal nader op de toxiciteit van trypsine worden ingegaan.

conclusie

Uit het literatuur-overzicht over het trypsine kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

1. Goede resultaten worden verkregen met de trypsinebehandeling van empyemen en haematothorax.
2. Het enzym verliest in oplossing binnen drie uur

*) chymotrypsine = zie noot blz. 23.
**) carboxy-peptidase = een enzym, dat poly-peptiden omzet in aminozuren.

75% van zijn werkzaamheid, zodat de behandeling vaak herhaald moet worden.

3. De optimale pH voor de trypsine werking is 6,8-7,5.
4. De resultaten bij de behandeling van huidnecrose zijn ook hier, evenals met het varidase, moeilijk te beoordelen, daar een studie met objectief te vergelijken materiaal tot nu toe niet gedaan is.
5. De intraveneuse injectie van trypsine vereist een speciale techniek van infusie wegens het gevaar van verschijnselen van histamine-achtige shock en is daardoor voor de kliniek nog niet geschikt.

Papaine

Papaine is een plantaardig proteolytisch enzym, dat bereid wordt uit de bladeren en de onrijpe vruchten van de carica papaya, een plant, die vooral in de tropen veel voorkomt. Het enzym lijkt veel op het pepsine. Het werkt zowel in zuur, alkalisch, als in neutraal milieu.

peritoneale adhaesies

Ochsner en Garside gebruikten papaine wegens zijn proteolytische eigenschap om bij honden de vorming van intra-peritoneale adhaesies te voorkomen. Bij alle contrôle dieren werden nieuwe adhaesies gevormd na doorsnijding van reeds bestaande vergroeiingen. Bij gebruik van papaine werden in 90,89% van de dieren geen adhaesies gevormd.

Bogart gebruikte bij soortgelijke proeven op konijnen een oplossing van 0,08% natriumcitraat in gedestilleerd water en 0,025% papaine. Zijn conclusie is, dat papaine in natrium-citraat-oplossing een zekere invloed heeft om de vorming van intra-abdominale adhaesies te voorkomen.

purulente ontsteking

Harris paste met goed resultaat een waterige oplossing van het enzym toe bij iets minder dan 60 patienten met chronische suppuratieve otitis media.

Volgens hem is de stof onschadelijk.

Tremble vond, dat een verzadigde waterige oplossing van ureum en papaine in staat is om de dikke pus bij chronische otitis media te doen vervloeien.

Volgens Glasser is de waterige oplossing van papaine binnen 4-6 uur niet meer werkzaam. Aangezien papaine in poedervorm hygroscopisch is, wordt het daardoor gemakkelijk geinactiveerd. Bovendien wordt het papaine ook onwerkzaam door oxydatie. Hij gebruikt daarom een mengsel van papaine en tri-aethanol-amine. Dit laatste werkt reducerend en activeert het papaine. Als anhydreuse oplossing voor het mengsel neemt hij oleine, stearine en minerale oliën in bepaalde verhoudingen.

58 patienten met verschillende purulente aandoeningen (diabetisch gangreen, decubitus ulcera, panaritium van de vinger enz.) behandelde hij met het papaine-triaethanolamine mengsel. Het verband werd iedere dag of iedere twee dagen verwisseld. De resultaten waren goed. De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot de granulatievorming bedroeg 6,15 dagen. In één geval van diabetisch gangreen van de voet werd mooi granulatieweefsel gevormd na 15 dagen.

Cooper, Hodge en Beard vonden bij een onderzoek naar de proteolytische werkzaamheid van papaine in vitro, dat een waterige oplossing, die 2% papaine, 0,4% cysteine-hydrochloride en 8% natrium-salicylaat bevat, de beste resultaten gaf. Cysteine-hydrochloride is een reductiemiddel en werkt dus stabiliserend op het papaine. Het natrium-salicylaat verweekt de wondkorst en bevordert zodoende de penetratie van het papaine in het weefsel.

verbrandingen

Zes patienten met uitgebreide verbrandingen werden door hen met papaine-cysteine-hydrochloride-natrium-salicylaat mengsel behandeld. De resultaten in alle zes gevallen waren goed. Vooral bij de weinige patienten, die van te voren met het thans, vanwege de mogelijk optredende leverintoxicaties, obsolete tanninezuur waren voorbehandeld, noemden zij de successen van de behandeling opmerkelijk. Het tannine-zuur bespoedigt de korstvorming op de wond. Door inwerking van het papaine op deze korsten werden de wonden snel schoon. In hun publicaties geven zij geen nadere bijzonderheden.

Beschadiging van het levende weefsel werd ook door deze schrijvers niet gezien.

wormmiddel

Papaine wordt ook als wormafdrijvend middel gebruikt. Het Nederlandse preparaat Velardon bevat dit enzym.

conclusie

Uit de literatuur over het papaine kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

1. Reducerende middelen, zoals tri-aethanolamine en cysteine-hydrochloride, stabiliseren de werkzaamheid van het enzym.
2. De klinische resultaten met het papaine bij de behandeling van huidnecrose (geinfecteerde wonden en verbrandingen) zijn niet overtuigend, daar er geen vergelijkingsmateriaal aanwezig is.
3. Het enzym tast alleen necrotisch weefsel aan. Uit eigen onderzoek blijkt echter, dat papaine in staat is om gezond getransplanteerd huidweefsel te verteren (zie blz. 61).

spreading factor

Duran-Reynals vond in 1929 bij proeven op konijnen, dat infecties met pokkenvirus zich veel sneller uitbreidden, indien het virus in een gebied werd geinjiceerd, waar tevoren gedurende drie dagen een waterig testikel-extract was ingespoten. Hij veronderstelde, dat in het testikel-extract een spreading-factor aanwezig was. Deze spreading-factor is later ook uit slangengif en bacteriën (staphylococcen, streptococcen A en C, pneumococcen en clostridium Welchii) geisoleerd.

werking

Chain en Duthie toonden aan, dat de spreading-factor een enzym is, dat hyaluronzuur door depolymerisatie minder visceus maakt. Hyaluronzuur, dat voor het eerst door Meyer en Palmer in het glasachtig lichaam van runderogen is aangetoond, wordt tegenwoordig beschouwd als een belangrijk bestanddeel van de intercellulaire substantie, die voor het vastkitten van de cellen dient.

Door afbraak van het hyaluronzuur verhoogt hyaluronidase de permeabiliteit van de weefsels.

toepassingen

hypodermoclyse

Sanella (1940) was de eerste, die hyaluronidase toepaste in de kliniek bij het geven van hypodermoclyse. Het hyaluronidase versnelt de resorptie van het geinfundeerde vocht en maakt de hypodermoclyse tevens minder pijnlijk.

locale anaesthesie

Ook wordt hyaluronidase gebruikt bij locale anaesthesie. Door toevoegen van het enzym aan het anaestheticum krijgt men een snellere, uitgebreidere en intensievere verdoving.

haemarthros en haematoom

Inspuiten van hyaluronidase in een haemarthros of haematoom zou de resorptie van het bloed versnellen.

pleuritis en peritonitis

Bij een pleuritis of peritonitis met een dik-vloeibaar exsudaat wordt het effect van de punctie verbeterd, indien van te voren hyaluronidase in de pleura- of in de peritoneale holte is ingespoten.

steriliteit

Hyaluronidase zou een belangrijke rol spelen bij de bevruchting van het ei door het oplossen van de weefsellaag, die het ovum omgeeft. In gevallen van steriliteit door oligospermie met een te gering hyaluronidasegehalte van de spermatozoen en van de zaadvloeistof is het enzym ingespoten in het cervixkanaal. Dit schijnt echter geen resultaat op te leveren, daar het hyaluronidase de eicel niet bereikt.

intra-abdominale adhaesies

Myburgh gebruikte hyaluronidase om bij konijnen de vorming van intra-abdominale adhaesies te voorkomen. Vooral met het enzym-preparaat, dat bereid wordt uit de testikels van stieren, verkreeg hij goede resultaten. De werkzaamheid van hyaluronidase om de vorming van intra-abdominale adhaesies te voorkomen berust volgens hem op het vermogen van het

enzym om exsudaat snel te doen resorberen, om fibrine op te lossen en om de werking van fibroblasten tegen te gaan.

conclusie

Tot nu toe werd hyaluronidase nog niet geprobeerd bij de behandeling van huidnecrose.

Op grond va de waarnemingen van Myburgh, dat hyaluronidase in staat is om fibrine snel te doen resorberen en fibrine op te lossen, werd dit enzym ook door ons geprobeerd bij de behandeling van huidnecrose en wondinfectie.

Bij ons eigen onderzoek op caviae blijkt hyaluronidase geen invloed te hebben op de afstoting van huidnecrose; ook bij de behandeling van geinfecteerde wonden geeft het geen resultaten (zie blz. 42 en 58).

Zuren

invloed pH op necrose

Connor en Harvey merkten op, dat: a. de plaatselijk optredende infectie bij verbrandingen de afstoting van het necrotische weefsel versnelt, en b. de waterstof-ionen-concentratie van het wondvocht door de infectie toeneemt. Zij veronderstelden een verband tussen de hoge waterstof-ionen-concentratie en de versnelde afstoting van de necrose bij de geinfecteerde brandwonden. Dit verband probeerden zij langs experimentele weg aan te tonen. Brandwonden, aan honden toegebracht, werden door hen behandeld met een grote reeks van organische en anorganische zuren. Pyrodruivenzuur met een pH van 1,9 bleek de meeste voordelen op te leveren. Welke deze voordelen zijn, wordt niet medegedeeld. Een mogelijke verklaring, waarom de waterstof-ionen-concentratie van het zuur invloed kan hebben op de snelheid, waarmee het necrotische weefsel zich afstoot, wordt evenmin gegeven.

In 1944 publiceerden zij de volgende proeven:

> Bij honden werden in narcose de haren op de rug geschoren. Aseptische voorzorgen werden niet genomen. Met een gasvlam werd op de dorso-laterale zijde van de rug een huidgebied met een middellijn van 3-4 cm gedurende 20 seconden verbrand, waarbij de volle dikte van de huid necrotisch werd. Of dit laatste ook microscopisch is geverifieerd, is niet vermeld.
>
> Een gedeelte van deze wonden werd binnen enkele uren na de verbranding met een pasta, die 7‰ pyrodruivenzuur in waterige oplossing (pH 1,9) en 8-10% zetmeel bevat, behandeld. Het verband werd iedere dag of om de vier dagen verwisseld.
>
> De contrôle-wonden, die op de andere zijde van de rug van hetzelfde proefdier of op de rug van andere honden gemaakt waren, werden binnen enkele uren na de verbranding verbonden òf met een droog gaas, òf met vaseline, òf met een pasta met 8-10% zetmeel zonder pyrodruivenzuur.
>
> De verbandwisseling geschiedde bij beide groepen op gelijke wijze. 20 zonder en 20 met pyrodruivenzuur behandelde wonden werden bestudeerd.

De resultaten waren als volgt:

Bij de contrôle-wonden begon de afstoting van het necrotische weefsel op de 10^{e}-12^{e} dag. De korst werd week en stootte zich in meerdere fragmenten af. Deze fragmenten waren op vele plaatsen zeer adhaerent aan de onderlaag. Ongeveer een week later was de necrose pas volledig afgestoten.

Bij de met pyrodruivenzuur behandelde wonden stootte de necrose zich binnen 72 uur volledig af. De afstoting van het dode weefsel geschiedde altijd van de periferie van de wond uit en schreed centraalwaarts voort. Binnen 24-36 uur trad een lichte verweking op aan de rand van de wond. Vandaaruit werd een vlak van afscheiding onder de nog intacte korst gevormd en het necrotische weefsel werd later in toto afgestoten. Zij schrijven deze typische wijze van afstoten van de necrose toe aan het pyrodruivenzuur. In verband hiermee raden zij aan in het midden van de korsten enkele incisies te maken om aldus meer toegang tot de diepte te krijgen en het proces van afstoting nog meer te versnellen.

Bij ons eigen onderzoek op caviae zal later aangetoond worden, dat deze wijze van afstoten van de necrose geenszins specifiek is voor de werking van pyrodruivenzuur, doch deze ook gezien wordt bij gebruik van andere middelen, en tevens bij de contrôle-wonden, indien de necrotische huid niet infecteert. Zoals reeds in de inleiding werd beschreven, is dit proces van demarkatie en afstoting van de necrose een normale reactie van het organisme op de aanwezigheid van dood weefsel. Het proces verloopt echter door de inwerking van verschillende middelen sneller dan bij de contrôle-wonden. Bovendien treedt bij de contrôle-wonden door de langzame afstoting van de necrose vaak infectie op. Bij de beschrijving van de eigen experimenten zal hierop nader worden ingegaan (zie hoofdstuk II).

klinische resultaten

In 1946 publiceerden Connor en Harvey hun klinische resultaten met de pyrodruivenzuur-methode. Bij ruim 30 patienten, van wie velen multipele, diepe verbrandingen hadden, werd pyrodruivenzuur toegepast. Zo snel mogelijk na de verbranding werd een dikke laag van de pyrodruivenzuur-pasta op de wonden geappliceerd. Men moet een dikke laag van de pasta gebruiken om te voorkomen, dat het pyrodruivenzuur te snel door het wond-exsudaat wordt verdund en daardoor onwerkzaam wordt. Vaak werden enkele incisies in het dode weefsel gemaakt om de afstoting van de necrose te bespoedigen.

Het verband werd om de twee of drie dagen verwisseld.

Bij de tweede verbandwisseling werd reeds een be-

gin van de afstoting van de necrose gezien. 10-12 dagen na de eerste behandeling waren grote en diepe brandwonden reeds zover schoon en granulerend, dat ze met een huid-plastiek behandeld konden worden.

Beschadiging van het levende weefsel door het pyrodruivenzuur werd door hen niet gezien.

Lam en Puppendahl herhaalden in 1945 de dierproeven van Connor en Harvey, doch konden hun bevindingen niet volkomen bevestigen. Bij 12 honden werden op de rughuid drie gelijke verbrandingen toegebracht en deze resp. met pyrodruivenzuur-pasta, zetmeelpasta zonder pyrodruivenzuur en met droog verband behandeld. De pyrodruivenzuur-pasta werd op dezelfde manier bereid als die van Connor en Harvey, d.w.z. de pasta bevatte 7‰ pyrodruivenzuur in een waterige oplossing met een pH van 1,9 en bovendien 8-10% zetmeel. De resultaten waren als volgt:

Tabel 7

dier no	Aantal dagen nodig voor de afstoting van de necrose		
	zetmeel-pasta	pyrodruivenzuur-pasta	droog verband
1	3 dagen	3 dagen	17 dagen
2	4	4	9
3	4	4	11
4	(de verbranding was niet diep genoeg, zodat er geen afstoting van de necrose plaats vond)		
5	4	5	11
6	4	4	11
7	4	4	13
8	4	4	11
9	4	4	9
10	5	5	10
11	4	4	11
12	4	4	11

Zowel van de wonden, die met pyrodruivenzuur-pasta als die, welke met zetmeelpasta alleen waren behandeld, werd de necrose in 3-5 dagen afgestoten. De afstoting van de necrose op de wonden, die droog werden gelaten, trad eerst op na ongeveer 12 dagen.

Lam en Puppendahl veronderstelden, dat de snelle afstoting van de necrose niet door de lage pH van de pyrodruivenzuur-pasta veroorzaakt wordt, doch dat deze pasta, evengoed als de zetmeelpasta zonder pyrodruivenzuur, de wond vochtig maakt en daardoor de afstoting van de necrose bevordert. Inderdaad konden zij door andere honden-proeven aantonen, dat tragacanth-gelei en ook natte verbanden met water in staat zijn de necrose ongeveer even snel af te stoten als het pyrodruivenzuur.

Sulzberger en medewerkers toonden echter in 1947 aan de hand van proeven op enkele honderden vrijwilli-

gers (!) aan, dat de pyrodruivenzuur-pasta van Connor en Harvey de necrose op brandwonden sneller doet afstoten dan zetmeelpasta alleen.

Op symmetrische plaatsen op de buigzijde van de beide onderarmen werd een even grote (4 bij 2,5 cm) en een even diepe brandwond toegebracht. In het begin werd dit gedaan door applicatie van een gelijke hoeveelheid vloeibaar mosterdgas, later door gebruik te maken van een door electrische stroom verhitte plaat.

De behandeling werd 7 dagen na de applicatie van het mosterdgas of 3-5 dagen na de verbranding met de verhitte koperen plaat begonnen. Het verband werd iedere dag verwisseld.

Aan de met pyrodruivenzuur-pasta behandelde zijde was de necrose reeds na de derde of vierde verbandwisseling afgestoten. In hoeveel tijd de necrose op de met zetmeel-pasta alléén behandelde contrôle-wonden zich afstootte, wordt in de publicatie jammer genoeg niet vermeld; wel de gemiddelde genezingstijd daarvan.

Uit de volgende tabel blijkt, dat de genezing van de verbranding met pyrodruivenzuur-pasta en nabehandeling met natrium-sulfa-diazine sneller is dan met:

Tabel 8

aantal vrijwilligers	type van de wond	gemiddelde genezingstijd met pyrodruivenzuur-pasta met pH 1,9 en daarna met natrium sulfadiazine-crème *)	idem met andere behandeling
11	thermisch	20,2 dagen	droog verband 30,9 dg
10	idem	19,4 dagen	zetmeelpasta 24 dg
13	chemisch	30,0 dagen	zetmeelpasta 39,7 dg
4	idem	31,5 dagen	5% natrium-sulfa-diazine 42,8 dg
6	idem	38,1 dagen	1/3% zilvernitraat in petrolate **) 49,8 dg
5	idem	31,1 dagen	5% sulfa-diazine 43,8 dg

a. zetmeel-pasta alleen;
b. 5% natrium-sulfa-diazine;
c. 1/3% zilvernitraat in petrolate;
d. 5% sulfa-diazine en
e. indien de wond droog werd behandeld.

Behalve pyrodruivenzuur werden ook phosphorzuur, zoutzuur, amandelzuur, melkzuur, barnsteenzuur en citroenzuur door hen beproefd.

Ook werden als constituens voor de pasta in de plaats van het zetmeel andere stoffen geprobeerd, daar tarwestijfsel niet goed houdbaar is, tenzij bij lage temperatuur (in de koelkast) bewaard.

Uit de wel uitgebreide, maar summier medegedeel-

*) Zodra de necrose was afgestoten, werd de wond verder met natrium sulfa-diazine-crème behandeld.

**) petrolate = vaseline met 1% perubalsem.

de proeven trekken zij tenslotte de volgende, niet nader te contrôleren conclusies:

1. de afstoting van de huidnecrose geschiedt sneller met pyrodruivenzuur-zetmeel-pasta dan met zetmeel-pasta alleen;
2. bij ongeveer gelijke pH (± 2) blijkt, dat
   a. 0,1 molair phosphorzuur even goed werkzaam is als 0,1 molair pyrodruivenzuur *);
   b. 0,1 molair barnsteenzuur en 0,1 molair amandelzuur minder goed werkzaam zijn dan 0,1 molair pyrodruivenzuur;
   c. 0,1 molair citroenzuur slechter werkzaam is dan 0,1 molair barnsteenzuur;
   d. 0,1 molair melkzuur zo goed als onwerkzaam is;
3. met 0,2 molair barnsteenzuur, 0,66 molair amandelzuur, 0,14 molair citroenzuur of 0,34 molair melkzuur worden even goede resultaten verkregen als met 0,1 molair pyrodruivenzuur **);
4. pyrodruivenzuur in methyl-cellulose-water-gelei geeft dezelfde resultaten als pyrodruivenzuur-zetmeel-pasta.

Opmerkelijk is, dat op de ruim 1500 wonden, die met zuren werden behandeld, geen ernstige infecties werden gezien. In 2 of 3 gevallen ontwikkelde zich een cellulitis in de buurt van de verbrande huid. Vermoedelijk is de lage frequentie van het optreden van wondinfecties toe te schrijven aan de snelle afstoting van de necrose. Het zou interessant geweest zijn, indien in de publicatie vermeld was, hoeveel van de contrôlewonden geinfecteerd raakten.

conclusie

Uit bovenbeschreven literatuur-overzicht over het gebruik van zuren bij de behandeling van huidnecrose kunnen tenslotte de volgende conclusies worden getrokken:

1. door proeven op honden is door Connor en Harvey

*) Een één molair oplossing van een bepaalde stof bevat één grammolecule van die stof in één liter oplosmiddel.

**) Door opvoeren van de concentraties van de zuren kan men blijkbaar de werkzaamheid van de zuur-pasta verhogen. De gebruikte concentraties van barnsteenzuur, amandelzuur, citroenzuur en melkzuur hebben bijna dezelfde pH (± 2) als een oplossing van 0,1 molair van deze zuren, daar immers de pH van deze zwakke zuren door de bovengenoemde toename van de concentraties nauwelijks wordt beinvloed. Vermoedelijk worden barnsteenzuur, amandelzuur, citroenzuur en melkzuur sneller uit de pasta geresorbeerd dan pyrodruivenzuur, zodat de eerste vier genoemde zuren een hogere concentratie moeten hebben dan pyrodruivenzuur om gelijke resultaten te kunnen geven.
Bij gebruik van sterkere concentraties van de zuren dan de bovengenoemde ontstaat soms een dermatitis in de omgeving van de wonden.

aangetoond, dat pyrodruivenzuur-pasta met pH 1,9 de huidnecrose bij verbrandingen sneller doet afstoten dan wanneer de wonden droog of met zetmeel-pasta alleen werden behandeld.

2. door proeven op honderden vrijwilligers is door Sulzberger waarschijnlijk gemaakt, dat de invloed van de zuurpasta aan de lage pH is toe te schrijven en niet aan de vochtigheid van de pasta, zoals door Lam en Puppendahl gedacht werd.
3. een verklaring van de werkzaamheid van de zuren bij huidnecrose is tot nu toe nog niet gegeven.

Hoofdstuk II

EIGEN ONDERZOEK

doel

Het doel van de eigen experimenten is een geschikt middel te vinden voor de behandeling van huidnecrose.

Zoals in het overzicht van de literatuur reeds is opgemerkt, zijn de klinische resultaten met de bekende middelen voor het medicamenteus reinigen van wonden niet goed te beoordelen, daar er geen objectief vergelijkbaar materiaal beschikbaar was.

Bij het hieronder beschreven eigen onderzoek wordt de werkzaamheid van verschillende middelen zowel in vitro en in vivo, als in de kliniek nagegaan.

1. Proeven in vitro:

in vitro

Allereerst werd de werkzaamheid van varidase, trypsine, papaine, hyaluronidase, pyrodruivenzuur en citroenzuur op necrotisch weefsel en op pus onderzocht.

Stukjes necrotische mensen-huid van ongeveer gelijke grootte (2 bij 2 cm) werden in kleine flessen gestopt en aan elke fles werd één der bovengenoemde middelen toegevoegd.

Gebruikt werden:

a. 100.000 E streptokinase en 25.000 E streptodornase (varidase) opgelost in 20 cc physiologische zoutoplossing;
b. 100 mg trypure novo opgelost in 20 cc Sörensen phosphaat-oplossing;
c. 20 cc van een oplossing, die 2% papaine, 0,4% cysteine-hydrochloride en 8% natrium-salicylaat bevat;
d. 500 VRE luronase *) opgelost in 20 cc physiologische zoutoplossing;
e. 20 cc 0,1 molair **) pyrodruivenzuur met pH ± 2;
f. 20 cc 0,2 molair citroenzuur met pH ± 2;
g. 20 cc Sörensen phosphaat-oplossing; en
h. 20 cc physiologische zoutoplossing.

De laatste twee flessen dienden ter contrôle.

De resultaten waren als volgt:

---

*) Luronase (Bayer hyaluronidase) wordt verkregen uit testes van stieren. 1 VRE (viscositeits-reductie-eenheid) is het honderdste deel van de hoeveelheid enzym, die na toevoeging van 2 cc van een één-percentige oplossing van het glasachtig lichaam van runderogen, de viscositeit van deze oplossing bij een pH van 4,7 en bij 25° C in 10 minuten vermindert tot een waarde, die precies ligt tussen de oorspronkelijke waarde en de viscositeit van water.

**) 1 molair = zie noot blz. 33.

ad. a. Na 48 uur was de necrotische huid nog intact. Geen tekenen van vertering van het dode weefsel door het varidase werden gezien.

ad. b. Door inwerking van trypsine werd het stukje dode huid binnen 12 uur brokkelig, oedemateus en veranderde de kleur van bruin tot grijswit.

ad. c. Na 12 uur toonde het weefsel tekenen van lichte vertering door het papaine: de huid werd iets brokkelig en oedemateus.

ad. d, e, en f. Noch het hyaluronidase, noch het pyrodruivenzuur of het citroenzuur bleken het dode weefsel aan te tasten.

ad. g en h. In de laatste twee flessen waren de stukjes huid wel iets oedemateus, maar verder nauwelijks veranderd.

Bovengenoemde proeven werden herhaald met 5 cc dikke pus afkomstig van door staphylococcen veroorzaakte abscessen.

De resultaten hiervan waren als volgt:

ad. a. Binnen zes uur was de pus door het varidase vervloeid;

ad. b. De dikke pus was door inwerking van het trypsine binnen zes uur dun-vloeibaar geworden.

ad. c. In de fles met papaine was de pus iets dunner geworden, doch het materiaal was na tien uur nog niet geheel vervloeid.

ad. d, e, en f. Hyaluronidase, pyrodruivenzuur en citroenzuur hadden geen vervloeiend effect op de dikke pus.

ad. g en h. In de contrôle-flessen werd geen verandering in de viscositeit van de pus waargenomen.

2. Proeven in vivo:

in vivo

De hieronder beschreven dier-experimenten worden in drie groepen verdeeld. Achtereenvolgens wordt de invloed van verschillende middelen nagegaan:

indeling

A. op de afstoting van huidnecrose,

B. op wondinfectie en

C. op getransplanteerd huidweefsel.

Oorspronkelijk werden ratten als proefdieren gebruikt. Doch het verband, dat bij hen werd aangelegd, kon niet goed worden gefixeerd, zodat om practische redenen overgegaan is op caviae.

De dieren, die voor de proeven dienden, waren even oud (ongeveer drie maanden) en wogen ongeveer even zwaar (± 450 gram).

huidnecrose

A. HUIDNECROSE

Proefopstelling:

Nadat de haren op de beide dorso-laterale zijden van

de caviae weggeschoren waren, werd onder aethernarcose een huidgebied van 2 bij 2 cm aan iedere kant verbrand. Dit geschiedde door applicatie gedurende 40 seconden van een hete electrische soldeerbout, waarvan het uiteinde voorzien was van een koperen vlak van 2 bij 2 cm.

Bij verschillende proefdieren werden proefexcisies gedaan uit het necrotische huidgebied en deze werden microscopisch onderzocht. Steeds bleek de gehele dikte van de huid verbrand te zijn. Belangrijk is ook, dat de necrose in alle gevallen even diep ging, zodat het materiaal goed vergelijkbaar was.

experimentele- en contrôle-wonden

Direct in aansluiting aan de verbranding werd aan de rechterkant het middel geappliceerd, waarvan de werkzaamheid onderzocht moest worden.

De verbrandingen aan de linkerkant dienden als contrôle en werden met een droog gaasje, physiologische zoutoplossing, Sörensen phosphaat bufferoplossing of met de zalfbasis van de zuurzalven behandeld. Zij zullen voortaan contrôle-wonden worden genoemd, terwijl de verbrandingen aan de rechterkant als experimentele wonden zullen worden aangeduid.

Van alle proeven werd de gemiddelde tijd berekend door het totaal aantal dagen van alle proefdieren in een bepaalde reeks op te tellen en dit getal te delen door het aantal caviae.

zes series proeven

Op deze manier werden zes series van proeven gedaan, waarbij de werkzaamheid van de volgende stoffen op de afstoting van huidnecrose werd onderzocht:

1. varidase. Toen met de tiende proef gebleken was, dat varidase geen invloed heeft op de afstoting van de necrose, werd deze serie niet verder voortgezet.
2. trypsine (25 proefdieren).
3. papaine (25 proefdieren).
4. hyaluronidase. Ook hier werd na de tiende proef de serie afgebroken, omdat het hyaluronidase geen invloed bleek te hebben op de afstoting van de huidnecrose.
5. zuurzalven (pyrodruivenzuur, citroenzuur, melkzuur, phosphorzuur en zoutzuur) met verschillende pH. Elk zuur met pH van ongeveer 2 werd bij 20 proefdieren geprobeerd.
   Dezelfde zuren met pH van ongeveer 4 en 6 werden elk slechts bij 10 proefdieren gebruikt, omdat al spoedig bleek, dat de zuren bij deze pH niet werkzaam zijn.
   Aan de hand van deze series zal een verklaring gegeven worden van de invloed van de waterstofionen-concentratie in de zuren op de afstoting van de huidnecrose.

6. tinctura jodii 5% (tien proefdieren).

De resultaten van bovengenoemde proeven waren als volgt:

serie 1 (varidase)

Serie 1
(met varidase behandeld, zie ook blz. 13 e.v.)

Direct na de verbranding van de huid werd het varidase (50.000 E streptokinase en 12.500 E streptodornase opgelost in 10 cc physiologische zoutoplossing) op de wond aan de rechterkant geappliceerd. De wonden aan de linkerkant werden met physiologische zoutoplossing behandeld.

Om de inwerking van het enzym op de necrose te bevorderen, werden te voren enkele incisies in de verbrande huid gemaakt.

Het verband werd aan beide zijden iedere dag verwisseld.

In tabel 9 worden de tijden gegeven:

a. vanaf de eerste behandeling tot het begin van de afstoting van de necrose en
b. vanaf de eerste behandeling tot de volledige afstoting van de necrose.

Tabel 9

dier proef no.	tijd vanaf eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose		tijd vanaf eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose	
	links (contrôle)	rechts	links (contrôle)	rechts
1	11 dagen	10 dg	19 dagen	20 dg
2	9	11	18	18
3	12	12	20	19
4	11	10	19	18
5	10	12	18	19
6	11	10	21	19
7	9	11	19	20
8	12	11	20	19
9	9	9	18	19
10	10	11	21	20
10	104	107	193	191

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose bedraagt links 104 : 10 = 10,4 dagen en rechts 107 : 10 = 10,7 dagen, dus practisch geen verschil.

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose bedraagt links 193 : 10 = 19,3 dagen en rechts 191 : 10 = 19,1 dagen, dus practisch geen verschil.

Aan de met varidase behandelde kant stootte de necrose zich gemiddeld pas na 19,1 dagen volledig af en op de contrôle-wonden na 19,3 dagen.

Hieruit blijkt, dat varidase geen invloed heeft op de afstoting van huidnecrose.

Hiertegen zou kunnen worden ingebracht, dat mogelijk cavia-serum niet door varidase wordt geactiveerd, zoals Wright reeds bij honden veronderstelde (zie blz.

20). Om nu uit te maken, of het enzym de fibrinolyserende factor van cavia-bloed kan activeren, werd door ons de volgende proef gedaan:

In een reageerbuis met 2 cc gestold cavia-bloed werden 100.000 E streptokinase en 25.000 E streptodornase opgelost in 10 cc physiologische zoutoplossing gebracht. Het bleek, dat varidase in staat was om dit gestold cavia-bloed binnen zes uur op te lossen.

Zes van de tien contrôle-wonden en vijf van de tien experimentele-wonden geraakten geinfecteerd.

conclusie

Uit deze serie proeven blijkt dus, dat varidase:

a. geen invloed heeft op de afstoting van huidnecrose en
b. de kans op wondinfectie niet vermindert.

Serie 2

serie 2 (trypsine)

(met trypsine behandeld, zie ook blz. 20 e.v.)

Bij 15 caviae werd het Deense trypsine-preparaat, „trypure novo" en bij tien anderen het Nederlandse preparaat „tryptanon" *) gebruikt. 25 mg trypure-novo of 104.000 E tryptanon werden vlak voor het gebruik opgelost in 10 cc Sörensen phosphaatoplossing. Direct na de verbranding van de huid werd de trypsine-oplossing op de wond aan de rechterkant geappliceerd. De verbranding aan de linkerkant werd droog of met de bufferoplossing alléén verbonden.

Beide verbanden werden om de drie uur verwisseld (behalve gedurende de nacht), omdat bekend is, dat opgelost trypsine binnen drie uur ongeveer 75% van zijn werkzaamheid verliest.

Tabel 10 geeft de tijden aan vanaf de eerste behandeling tot het begin en tot de volledige afstoting van de huidnecrose.

contrôle-wonden

Van de contrôle-wonden werden de eerste tien droog en de overige vijftien met de Sörensen oplossing behandeld. Een duidelijk verschil tussen beide groepen werd niet gezien. De necrose werd gemiddeld pas 19,12 dagen na de eerste behandeling volledig afgestoten.

experimentele-wonden

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot de volledige afstoting van de necrose is bij de experimentele-wonden 5,72 dagen.

De afstoting van de necrose blijkt dus door de inwerking van zowel trypure novo als tryptanon gemiddeld 13,4 dagen eerder op te treden dan op de contrôle-wonden.

14 van de 25 contrôle-wonden en drie van de 25 ex-

*) **Het Nederlandse preparaat „tryptanon" wordt niet in de handel gebracht (zie blz. 22).**
1 ampul tryptanon bevat 104.000 E trypsine. (deze organon-eenheid komt overeen met de armour-eenheid voor tryptar; 1 gram trypure-novo bevat ruim 6.000.000 armour-eenheden).

Tabel 10

dier proef no.	tijd vanaf eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose			tijd vanaf eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose		
	links (contrôle)	rechts	verschil	links (contrôle)	rechts	verschil
1	12 dg	2 dg	10 dg	20 dg	5 dg	15 dg
2	10	4	6	18	7	11
3	14	2	12	20	4	16
4	9	3	6	17	5	12
5	13	3	10	19	6	13
6	11	2	9	20	5	15
7	8	3	5	17	6	11
8	14	4	10	21	6	15
9	12	3	9	19	5	14
10	15	2	13	21	5	16
11	10	4	6	17	7	10
12	14	3	11	19	5	14
13	10	3	7	18	6	12
14	11	4	7	20	6	14
15	11	3	8	21	6	15
16	14	3	11	19	7	12
17	13	2	11	20	5	15
18	8	3	5	17	6	11
19	14	4	10	21	7	14
20	13	3	10	18	5	13
21	10	2	8	18	4	14
22	13	3	10	20	6	14
23	11	3	8	19	6	13
24	14	4	10	22	7	15
25	9	3	6	17	6	11
25	293 dg	75 dg	218 dg	478 dg	143 dg	335 dg

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose bedraagt links 293 : 25 = 11,72 dagen en rechts 75 : 25 = 3 dagen, d.i. rechts gemiddeld 8,72 dagen korter dan links.

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose bedraagt links 478 : 25 = 19,12 dagen en rechts 143 : 25 = 5,72 dagen, d.i. rechts gemiddeld 13,4 dagen korter dan links.

perimentele wonden infecteerden. De necrotische huid werd op verschillende plaatsen adhaerent aan de onderlaag en stootte zich in verschillende fragmenten af.

Aan de rechterkant zag het dode weefsel er gezwollen uit en het toonde tekenen van vertering door het trypsine.

conclusie

Uit deze serie proeven blijkt, dat trypsine

a. de afstoting van huidnecrose in belangrijke mate versnelt en
b. de kans op wondinfectie vermindert.

serie 3 (papaine)

Serie 3

(met papaine behandeld, zie ook blz. 26 e.v.)

25 caviae werden met papaine behandeld. Het enzym werd volgens voorschrift van Cooper en medewerkers gebruikt in een waterige oplossing, die behalve 2% papaine, nog 0,4% cysteine-hydrochloride en 8% natrium-salicylaat bevatte.

Van de contrôle-wonden werden vijftien droog behandeld en tien met een oplossing van 0,4% cysteine-hydrochloride en 8% natrium-salicylaat, zonder papaine.

Tabel 11

dier proef no.	tijd vanaf eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose			tijd vanaf eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose		
	links (contrôle)	rechts	verschil	links (contrôle)	rechts	verschil
1	8 dg	5 dg	3 dg	17 dg	9 dg	8 dg
2	11	6	5	19	8	11
3	10	4	6	19	8	11
4	11	5	6	17	7	10
5	13	6	7	20	9	11
6	11	4	7	18	8	10
7	12	5	7	19	9	10
8	11	4	7	18	7	11
9	10	6	4	21	9	12
10	13	5	8	20	8	12
11	8	4	4	16	7	9
12	10	5	5	17	7	10
13	11	6	5	19	8	11
14	12	5	7	20	8	12
15	9	6	3	18	9	9
16	12	5	7	21	8	13
17	11	5	6	18	7	11
18	10	6	4	21	9	12
19	8	5	3	15	9	6
20	9	6	3	17	9	8
21	11	5	6	20	9	11
22	10	6	4	18	9	9
23	12	4	8	20	7	13
24	9	5	4	19	8	11
25	12	6	6	20	9	11
25	264 dg	129 dg	135 dg	467 dg	205 dg	262 dg

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose bedraagt links 264 : 25 = 10,56 dagen en rechts 129 : 25= 5,16 dagen, d.i. rechts gemiddeld 5,4 dagen korter dan links.

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose bedraagt links 467 : 25 = 18,68 dagen en rechts 205 : 25 = 8,2 dagen, d.i. rechts gemiddeld 10,48 dagen korter dan links.

Het verband werd iedere dag verwisseld.

De resultaten met deze behandeling worden in tabel 11 weergegeven.

controle-wonden

Geen duidelijk verschil werd gezien tussen de wonden die droog en die met de oplossing van cysteine-hydrochloride en natrium-salicylaat zonder papaine werden behandeld. Gemiddeld 10,56 dagen na de eerste behandeling trad een verweking op aan de periferie van de wond. Gemiddeld 8,08 dagen later was de necrose volledig afgestoten.

16 van de 25 contrôle-wonden infecteerden.

experimentele wonden

Gemiddeld 5,4 dagen na de eerste behandeling begon de necrose zich af te stoten. De wonden waren gemiddeld 8,2 dagen na de eerste behandeling schoon, d.w.z. de necrose was geheel afgestoten. Onder invloed van papaine heeft de afstoting van de huidnecrose dus gemiddeld 10,48 dagen eerder plaats dan wanneer de wond droog of met een oplossing zonder papaine werd behandeld.

Wondinfectie werd in deze groep slechts in vier gevallen gezien.

conclusie

Uit deze serie proeven blijkt, dat papaine
a. de afstoting van huidnecrose versnelt en
b. de kans op wondinfectie vermindert.

serie 4 (hyaluronidase)

Serie 4
(met hyaluronidase behandeld, zie ook blz. 28 e.v.)

Bij het zoeken naar een middel, dat de afstoting van huidnecrose versnelt, werd door ons ook het hyaluronidase voor de behandeling van verbrandingen bij caviae geprobeerd.

In de literatuur is deze toepassing van het enzym nog niet eerder beschreven.

Tien caviae werden met luronase *) behandeld.

Op de wonden aan de rechterkant werden 500 VRE luronase opgelost in 10 cc physiologische zoutoplossing geappliceerd. De contrôle-wonden werden met physiologische zoutoplossing behandeld.

Het verband werd iedere dag verwisseld.

resultaten

De resultaten met luronase verschilden nauwelijks van die met gewoon physiologische zoutoplossing. Gemiddeld resp. 9,9 en 9,8 dagen na de eerste behandeling begon de necrose zich af te stoten. De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose was aan de linker- en rechterkant resp. 18,9 en 18,6 dagen (zie tabel 12).

Zes van de tien contrôle- en vijf van de tien experimentele-wonden infecteerden.

*) Zie blz. 35.

Tabel 12

dier proef no.	tijd vanaf eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose		tijd vanaf eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose	
	links (contrôle)	rechts	links (contrôle)	rechts
1	7 dagen	8 dagen	16 dagen	16 dagen
2	9	7	21	18
3	8	8	17	18
4	7	9	19	19
5	11	10	20	21
6	11	9	18	17
7	10	11	19	21
8	12	12	20	18
9	11	13	19	19
10	13	11	20	19
10	99 dagen	98 dagen	189 dagen	186 dagen

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose bedraagt links 99 : 10 = 9,9 dagen en rechts 98 : 10 = 9,8 dagen, dus practisch geen verschil.

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose bedraagt links 189 : 10 = 18,9 dagen en rechts 186 : 10 = 18,6 dagen, dus practisch geen verschil.

conclusie

Uit deze serie proeven blijkt, dat hyaluronidase

a. geen invloed heeft op de afstoting van huidnecrose en
b. de kans op wondinfectie niet vermindert.

serie 5 (zuren)

Serie 5

(met zuren behandeld, zie ook blz. 29 e.v.)

De pasta van Connor en Harvey, die 7‰ pyrodruivenzuur en 8% zetmeel bevat, heeft het nadeel, dat ze erg op de wond en de omgevende huid plakt.

Ook methyl-cellulose, dat door Sulzberger werd gebruikt, plakt enigszins op de wond. Daarom werd naar een ander vehiculum voor de zuren gezocht.

Het vehiculum moet aan enkele voorwaarden voldoen:

1. het moet de applicatie van de zuren vergemakkelijken;
2. het mag de huid niet irriteren;
3. het moet chemisch verenigbaar zijn met de zuren;
4. het moet een vrije diffusie van de zuren vanuit het vehiculum naar het wondoppervlak mogelijk maken, d.w.z. het mengsel moet een waterige buitenphase hebben (d.i. een olie in water emulsie) *);

*) een olie in water emulsie = een fijne verdeling van olie in water. Bij een mengsel van water in olie, een water in olie emulsie genoemd, is de olie de buitenphase.

5. het moet goed houdbaar zijn;
6. het mag niet op de huid plakken en het moet gemakkelijk afneembaar zijn.

Een geschikte zalfbasis werd tenslotte gevonden van de volgende samenstelling *):

glycerolmonostearaat	5
ol. arachidis	15
cethyl-alcohol	4,5
Tween 20 **)	1
aqua dest. ad	100

Achtereenvolgens zijn beproefd pyrodruivenzuur, citroenzuur, melkzuur, phosphorzuur en zoutzuur in bovengenoemde zalfbasis met pH $\pm$ 2, 4 en 6.

zuurzalven pH 2

Zuurzalven met pH van ongeveer 2:

Deze zalven werden bereid door aan 90 gram van bovengenoemde zalfbasis resp.:
10 cc 1 molair pyrodruivenzuur, ***)
10 cc 0,2 molair citroenzuur,
10 cc 0,6 molair melkzuur,
10 cc 0,1 molair phosphorzuur of
10 cc 0,1 molair zoutzuur
toe te voegen.

Bij contrôle met indicatorpapier bleek de pH van deze zuren inderdaad ongeveer 2 te zijn.

Elke zalf werd bij 20 caviae geprobeerd.

Direct na de verbranding werd een dikke laag zalf op de wond aan de rechterkant geappliceerd. De wond aan de linkerkant, die als contrôle diende, werd droog of met de zalfbasis alleen behandeld.

Het verband werd iedere dag verwisseld.

De resultaten zijn in de volgende tabellen 13, 14, 15, 16 en 17 weergegeven.

*) De door ons gebruikte zalfbasis werd door mej. Dr. C. Honig van de gemeente apotheek van 's Gravenhage samengesteld. De pH van de verschillende zuurzalven werd door haar bepaald.

**) Tween 20 is poly-oxy-alkyleen sorbitan mono-lauraat. Welke alkylgroep gebruikt wordt, wordt niet verder genoemd. Het wordt gebruikt als indikkingsmiddel.

***) 1 molair = zie noot blz. 33.

Pyrodruivenzuurzalf met pH 2:

Tabel 13

dier proef no.	tijd vanaf eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose			tijd vanaf eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose		
	links (contrôle)	rechts	verschil	links (contrôle)	rechts	verschil
1	9 dg	5 dg	4 dg	16 dg	9 dg	7 dg
2	11	6	5	18	10	8
3	10	4	6	19	9	10
4	8	5	3	16	8	8
5	12	6	6	20	9	11
6	11	4	7	20	8	12
7	9	5	4	18	9	9
8	10	5	5	17	8	9
9	8	5	3	18	9	9
10	9	4	5	20	9	11
11	11	6	5	19	10	9
12	10	4	6	18	8	10
13	8	4	4	21	8	13
14	10	4	6	19	8	11
15	11	5	6	20	9	11
16	8	3	5	17	7	10
17	9	5	4	19	8	11
18	11	5	6	22	9	13
19	10	4	6	19	7	12
20	8	5	3	18	9	9
20	193 dg	94 dg	99 dg	374 dg	171 dg	203 dg

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose bedraagt links 193 : 20 = 9,65 dagen en rechts 94 : 20 = 4,2 dagen, d.i. rechts gemiddeld 5,45 dagen korter dan links.

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose bedraagt links 374 : 20 = 18,7 dagen en rechts 171 : 20 = 8,55 dagen, d.i. rechts gemiddeld 10,15 dagen korter dan links.

Er werd geen verschil gezien tussen de wonden, die droog en die met de zalfbasis alleen zijn behandeld.

8 van de 20 contrôle-wonden en 2 van de 20 experimentele-wonden infecteerden.

Citroenzuurzalf met pH 2:

Tabel 14

dier proef no.	tijd vanaf eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose			tijd vanaf eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose		
	links (contrôle)	rechts	verschil	links (contrôle)	rechts	verschil
1	8 dg	5 dg	3 dg	17 dg	9 dg	8 dg
2	10	6	4	19	9	10
3	9	6	3	19	8	11
4	11	6	5	20	9	11
5	10	5	5	18	8	10
6	8	4	4	19	7	12
7	10	6	4	18	10	8
8	12	7	5	21	10	11
9	11	5	6	19	9	10
10	10	6	4	18	9	9
11	9	5	4	17	9	8
12	12	6	6	21	10	11
13	11	6	5	20	10	10
14	10	6	4	18	11	7
15	9	5	4	19	9	10
16	12	6	6	22	9	13
17	11	6	5	19	10	9
18	12	6	6	22	10	12
19	10	6	4	18	11	7
20	9	6	3	17	9	8
20	204 dg	114 dg	90 dg	381 dg	186 dg	195 dg

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose bedraagt links 204 : 20 = 10,2 dagen en rechts 114 : 20= 5,7 dagen, d.i. rechts gemiddeld 4,5 dagen korter dan links.

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose bedraagt links 381 : 20 = 19,05 dagen en rechts 186 : 20 = 9,3 dagen, d.i. rechts gemiddeld 10,15 dagen korter dan links.

9 van de 20 contrôle-wonden en 3 van de 20 experimentele-wonden infecteerden.

Melkzuurzalf met pH 2:

Tabel 11

Dier-nummer	Wij vanaf eerste behandeling tot begin afsterving van de wonden			Wij vanaf eerste behandeling tot volledige afsterving van de wonden		
	totale (kwantitatief)	necrose	verschil	totale (kwantitatief)	necrose	verschil
1	7 dg	1 dg	2 dg	11 dg	2 dg	9 dg
2	10	4	6	12	10	2
3	12	6	6	21	10	11
4	8	4	4	16	6	10
5	11	6	5	18	10	8
6	11	5	6	17	9	8
7	12	5	7	22	9	13
8	9	4	5	15	5	10
9	10	4	6	19	7	12
10	11	4	7	17	8	9
11	12	4	8	21	9	12
12	11	4	7	16	10	6
13	9	4	5	17	9	8
14	8	4	4	18	8	10
15	11	4	7	21	9	12
16	10	4	6	15	6	9
17	11	4	7	19	8	11
18	12	4	8	20	10	10
19	8	4	4	15	8	7
20	11	4	7	16	9	10
20	208 dg	102 dg	106 dg	375 dg	177 dg	198 dg

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de normale weefsel was 208 : 20 = 10,4 dagen en necrose 102 : 20 = 5,1 dagen. Dit verschil gemiddeld 5,3 dagen korter dan nodig.

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de normale weefsel was 375 : 20 = 18,75 dagen en necrose 177 : 20 = 8,85 dagen. Dit verschil gemiddeld 9,9 dagen korter dan nodig.

In van de 20 normale-weefsels en 6 van de 20 experimentele-weefsels infecteerden.

Phosphorzuurzalf met pH 2:

Tabel 16

dier proef no.	tijd vanaf eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose			tijd vanaf eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose		
	links (contrôle)	rechts	verschil	links (contrôle	rechts	verschil
1	8 dg	5 dg	3 dg	18 dg	8 dg	10 dg
2	11	6	5	20	9	11
3	11	6	5	19	8	11
4	10	5	5	17	8	9
5	12	6	6	20	10	10
6	9	5	4	18	8	10
7	11	5	6	21	9	12
8	10	4	6	18	8	10
9	12	6	6	20	9	11
10	7	4	3	16	9	7
11	11	5	6	19	8	11
12	12	6	6	21	10	11
13	10	5	5	17	8	9
14	13	6	7	20	9	11
15	8	4	4	17	8	9
16	11	4	7	19	8	11
17	11	6	5	18	10	8
18	8	4	4	16	9	7
19	8	4	4	17	10	7
20	6	3	3	16	8	8
20	199 dg	99 dg	100 dg	367 dg	174 dg	193 dg

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose bedraagt links 199 : 20 = 9,95 dagen en rechts 99 : 20 = 4,95 dagen, d.i. rechts gemiddeld 5 dagen korter dan links.

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose bedraagt links 367 : 20 = 18,35 dagen en rechts 174 : 20 = 8,7 dagen, d.i. rechts gemiddeld 9,65 dagen korter dan links.

12 van de 20 contrôle-wonden en 3 van de 20 experimentele-wonden infecteerden.

Zoutzuurzalf met pH 2:

Tabel 17

dier proef no.	tijd vanaf eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose			tijd vanaf eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose		
	links (contrôle)	rechts	verschil	links (contrôle)	rechts	verschil
1	9 dg	6 dg	3 dg	17 dg	10 dg	7 dg
2	11	5	6	19	9	10
3	10	6	4	18	9	9
4	11	4	7	19	8	11
5	8	4	4	18	9	9
6	12	6	6	21	11	10
7	11	4	7	19	10	9
8	12	5	7	18	8	10
9	11	5	6	19	10	9
10	10	4	6	21	8	13
11	8	4	4	17	9	8
12	11	4	7	18	9	9
13	10	5	5	17	10	7
14	11	5	6	19	9	10
15	12	4	8	20	8	12
16	10	4	6	17	9	8
17	8	3	5	18	9	9
18	12	5	7	19	9	10
19	11	5	6	20	10	10
20	13	5	8	19	10	9
20	211 dg	93 dg	118 dg	373 dg	184 dg	189 dg

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose bedraagt links 211 : 20 = 10,55 dagen en rechts 93 : 20 = 4,65 dagen, d.i. rechts gemiddeld 5,9 dagen korter dan links.

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose bedraagt links 373 : 20 = 18,65 dagen en rechts 184 : 20 = 9,2 dagen, d.i. rechts gemiddeld 9,45 dagen korter dan links.

8 van de 20 contrôle-wonden en 1 van de 20 experimentele-wonden infecteerden.

conclusie

Uit deze serie proeven blijkt, dat zuurzalven met pH van ongeveer 2

a. de afstoting van huidnecrose versnellen en
b. de kans op wondinfectie verminderen.

Zuurzalven met pH van ongeveer 4 en 6

De zuurzalven met pH van ongeveer 4 en 6 werden bereid door de verschillende zuren met natronloog op de gewenste pH te brengen. Gebruikt werden pyrodruivenzuur, citroenzuur en melkzuur. Elke zalf werd bij tien caviae geprobeerd.

Een dikke laag van de zalf werd direct na de verbranding op de wond aan de rechterkant geappliceerd.

Pyrodruivenzuurzalf met pH 4

Tabel 18

dier proef no.	tijd vanaf eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose		tijd vanaf eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose	
	links (contrôle)	rechts	links (contrôle)	rechts
1	8 dagen	9 dagen	18 dagen	18 dagen
2	10	9	20	20
3	12	10	20	19
4	11	11	18	19
5	9	10	17	17
6	11	12	19	20
7	10	9	18	18
8	12	11	19	17
9	10	8	17	16
10	9	9	18	19
10	102 dagen	98 dagen	184 dagen	183 dagen

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose bedraagt links 102 : 10 = 10,2 dagen en rechts 98 : 10 = 9,8 dagen, dus practisch geen verschil.

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose bedraagt links 184 : 10 = 18,4 dagen en rechts 183 : 10 = 18,3 dagen, dus practisch geen verschil.

Citroenzuurzalf met pH 4

Tabel 19

dier proef no.	tijd vanaf eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose		tijd vanaf eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose	
	links (contrôle)	rechts	links (contrôle)	rechts
1	10 dagen	8 dagen	18 dagen	16 dagen
2	11	10	19	20
3	9	9	17	19
4	12	10	20	19
5	10	10	17	18
6	9	9	18	18
7	9	11	17	18
8	11	9	19	17
9	9	8	18	19
10	12	10	20	18
10	102 dagen	94 dagen	183 dagen	182 dagen

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose bedraagt links 102 : 10 = 10,2 dagen en rechts 94 : 10 = 9,4 dagen, dus practisch geen verschil.

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose bedraagt links 183 : 10 = 18,3 dagen en rechts 182 : 10 = 18,2 dagen, dus practisch geen verschil

De wond aan de linkerkant werd droog of met de zalfbasis alleen behandeld.

De tabellen 18, 19, 20, 21, 22 en 23 geven de resultaten van deze proeven weer.

Melkzuurzalf met pH 4

Tabel 20

dier proef no.	tijd vanaf eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose		tijd vanaf eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose	
	links(contrôle)	rechts	links(contrôle)	rechts
1	10 dagen	10 dagen	19 dagen	17 dagen
2	8	9	18	19
3	10	9	20	18
4	8	10	17	19
5	9	12	18	19
6	10	12	18	20
7	11	11	20	19
8	9	11	18	18
9	11	10	20	19
10	8	10	17	18
10	94 dagen	104 dagen	185 dagen	186 dagen

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose bedraagt links 94 : 10 = 9,4 dagen en rechts 104 : 10 = **10,4 dagen, dus practisch geen verschil.**

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose bedraagt links 185 : 10 = 18,5 dagen en rechts **186 : 10 = 18,6 dagen, dus practisch geen verschil.**

Pyrodruivenzuurzalf met pH 6

Tabel 21

dier proef no.	tijd vanaf eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose		tijd vanaf eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose	
	links(contrôle)	rechts	links(contrôle)	rechts
1	12 dagen	10 dagen	20 dagen	17 dagen
2	10	11	18	18
3	10	10	19	18
4	11	12	18	19
5	9	11	17	19
6	10	10	19	18
7	9	11	17	18
8	11	10	18	19
9	9	9	17	18
10	11	12	18	20
10	102 dagen	106 dagen	181 dagen	184 dagen

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose bedraagt links 102 : 10 = 10,2 dagen en rechts 106 : 10 = **10,6 dagen, dus practisch geen verschil.**

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose bedraagt links 181 : 10 = 18,1 dagen en rechts 184 : 10 = 18,4 dagen, dus practisch geen verschil.

Citroenzuurzalf met pH 6

Tabel 22

dier proef no.	tijd vanaf eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose		tijd vanaf eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose	
	links(contrôle)	rechts	links(contrôle)	rechts
1	9 dagen	10 dagen	18 dagen	20 dagen
2	11	11	19	20
3	11	10	19	18
4	10	12	18	19
5	9	8	17	17
6	11	9	20	17
7	12	11	19	19
8	10	10	17	18
9	9	10	18	18
10	9	9	17	18
10	101 dagen	100 dagen	182 dagen	184 dagen

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose bedraagt links 101 : 10 = 10,1 dagen en rechts 100 : 10 = 10 dagen, dus practisch geen verschil.

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose bedraagt links 182 : 10 = 18,2 dagen en rechts 184 : 10 = 18,4 dagen, dus practisch geen verschil.

Melkzuurzalf met pH 6

Tabel 23

dier proef no.	tijd vanaf eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose		tijd vanaf eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose	
	links(contrôle)	rechts	links(contrôle)	rechts
1	10 dagen	9 dagen	18 dagen	18 dagen
2	11	11	20	19
3	9	10	17	19
4	12	10	20	19
5	8	9	16	18
6	11	11	18	19
7	12	12	20	19
8	9	10	18	18
9	10	11	19	20
10	8	10	17	18
10	100 dagen	103 dagen	183 dagen	187 dagen

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose bedraagt links 100 : 10 = 10 dagen en rechts 103 : 10 = 10,3 dagen, dus practisch geen verschil.

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose bedraagt links 183 : 10 = 18,3 dagen en rechts 187 : 10 = 18,7 dagen, dus practisch geen verschil.

Foto 1.

(Experimentele-wond). Verbranding bij cavia, 7 dagen na behandeling met *pyrodruivenzuurzalf* (pH_2). Huidnecrose vrijwel geheel afgestoten.

Foto 2.

(Contrôle-wond). Verbranding bij cavia, 7 dagen na behandeling met de *zalfbasis alléén*. Huidnecrose nog niet afgestoten.

Foto 3.

(Experimentele-wond). Verbranding bij cavia, 7 dagen na behandeling met *citroenzuurzalf* (pH_2). Huidnecrose vrijwel geheel afgestoten.

Foto 4.

(Contrôle-wond). Verbranding bij cavia, 7 dagen na behandeling met de *zalfbasis alléén*. Huidnecrose nog niet afgestoten.

conclusie

Uit de proeven met de zuurzalven met pH 4 en 6 blijkt, dat de zuren bij deze pH geen invloed hebben op de afstoting van huidnecrose.

De resultaten van de behandeling met de verschillende zuurzalven zijn in menig opzicht interessant.

Ten eerste blijkt (zie tabellen 13 t/m 23), dat zowel pyrodruivenzuur, citroenzuur, melkzuur, phosphorzuur als zoutzuur met een pH van ongeveer 2 de afstoting van de huidnecrose aanzienlijk versnellen (zie foto's 1, 2, 3 en 4), terwijl dezelfde zuren bij een pH van 4 en 6 niet werkzaam zijn.

Onder invloed van de lage pH werd de necrose gemiddeld 9,5 dagen sneller afgestoten dan wanneer de wond met de zalfbasis alleen of met een droog verband werd behandeld.

Ten tweede is het opvallend, dat bij deze zuurzalven de gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose voor alle zalven ongeveer gelijk is, nl. gemiddeld 8,55 dagen met pyrodruivenzuur, 9,3 dagen met citroenzuur, 8,85 dagen met melkzuur, 8,7 dagen met phosphorzuur en 9,2 dagen met zoutzuur.

Al deze zuren hebben verschillende anionen.

Slechts de pH is bij alle vijf zuren nagenoeg gelijk (ongeveer 2). Hoewel de reeks van zuren betrekkelijk klein is, is het toch wel aannemelijk, dat hun invloed op de afstoting van de huidnecrose toe te schrijven is aan de lage pH, d.w.z. aan de hoge waterstof-ionenconcentratie van de zuren.

verklaring werkzaamheid zuren

De wijze, waarop de necrose zich afstoot, is dezelfde als die van alle niet-geinfecteerde wonden. Zoals reeds in de inleiding vermeld is, treedt bij elk demarkatie-proces aan de rand tussen het gezonde en het necrotische weefsel een aseptische ontsteking op. Men kan zich gemakkelijk voorstellen, dat de demarkatie versneld wordt, indien deze aseptische ontsteking onder invloed van de waterstof-ionen-concentratie van de zuren bevorderd en geintensiveerd wordt.

Om dit na te gaan werd het volgende onderzoek gedaan: bij tien caviae, die met verschillende zuurzalven met pH 2 werden behandeld, werden bij het begin van de afstoting van de necrose proefexcisies verricht uit de wondranden zowel van de behandelde als van de contrôle kant. De weefselstukjes werden vervolgens histologisch onderzocht *).

*) Het histologisch onderzoek werd verricht door Dr. W.H.Minder, hoofd van de pathologisch-anatomische afdeling van het ziekenhuis van de H. Joannes de Deo te 's Gravenhage.

Nevenstaande foto's (no. 5 en 6) geven het microscopische beeld van coupes, afkomstig uit de rand van brandwonden resp. a. met pyrodruivenzuurzalf met pH 2 en b met de zalfbasis alleen behandeld.

ad. a. (foto no. 5). Epidermis, corium cutis en haarfollikels zijn genecrotiseerd. Deze necrose begint iets rechts van het midden van de foto en breidt zich naar links uit. Onder de necrotische huid heeft zich een onregelmatige spleet gevormd.
De basis van de spleet is sterk bandvormig leucocytair geinfiltreerd. Het infiltraat is het sterkst in het grensgebied tussen necrotische en intacte huid.

ad. b. (foto no. 6). Epidermis, corium cutis en haarfollikels zijn ook hier genecrotiseerd. In het bovenste gebied van de subcutis ziet men geen duidelijke spleetvorming onder de necrotische korst. Op de grens van cutis en subcutis ontbreken leucocytaire infiltraten. Een gering leucocytair infiltraat wordt aan de oppervlakte van het randgebied van de korst vastgesteld.

In alle coupes kan inderdaad steeds weer aangetoond worden, dat in het randgebied van de huidnecrose een leucocytaire demarkatie optreedt. In de coupes, waar de korst zich onder invloed van de zuurzalven met pH 2 gemiddeld reeds de vijfde dag na de behandeling begint af te stoten, is deze leucocytaire infiltratie veel sterker dan in de contrôle groep.

De hoge waterstof-ionen-concentratie van de zuurzalven zou de afstoting van de huidnecrose nog op een andere manier kunnen beinvloeden.

Metchnikoff heeft als eerste ontdekt, dat blauwe litmus korrels *) in de vacuolen van phagocyten na phagocytose rood werden. Andere onderzoekers bevestigden de waarneming, dat de cel-vacuolen van phagocyten na phagocytosis een lage pH krijgen. Later is gebleken, dat ook het extra-cellulaire milieu na elke ontsteking, zowel een bacteriele, allergische, chemische als andere aseptische ontsteking, zuur reageert. Deze zure reactie heeft men o.a. met glas-electroden kunnen bepalen (Frunder).

Metchnikoff veronderstelde, dat de zure reactie een pepsine-achtig enzym van de phagocyten activeerde, dat bacteriën oplost.

Barnes vond in leucocyten van konijnen en ratten o.a. het proteolytisch enzym cathepsin, dat optimaal werkzaam is bij een pH van 3,5.

*) litmus korrels = lakmoes korrels zijn rood in zuur milieu en blauw in alkalisch milieu.

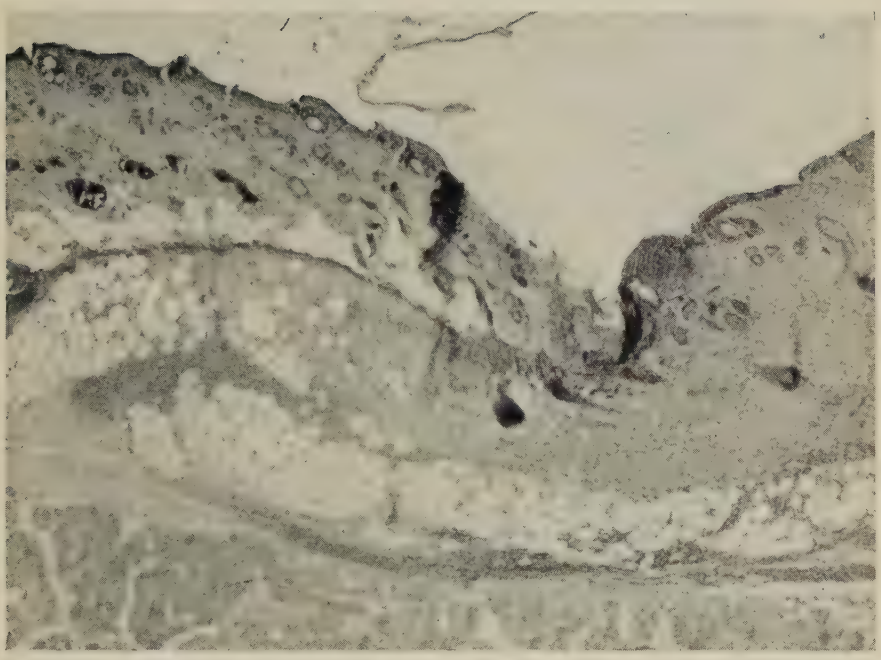

Foto 5

Coupe, uit de rand van een brandwond bij cavia; 5 dagen na behandeling met *pyro-druivenzuurzalf* (pH_2). Sterk leucocytair infiltraat in het grensgebied tussen necrotische- en intacte huid en tussen necrotische cutis en intacte subcutis.

Foto 6.

Coupe, uit de rand van een brandwond bij cavia, 5 dagen na behandeling met de *zalfbasis alléén*. Geen leucocytaire reactie.

Husfeldt toonde in leucocyten van patienten met myeloide leukaemie eveneens cathepsin aan.

Bovendien heeft men in leucocyten ook pepsine aangetoond (Tullis), dat optimaal werkt bij een pH van 3.

Verder vond men in het bloedserum pepsinogeen (Saxl, Loeper), dat bij een pH van 2 in pepsine wordt omgezet.

Men zou zich het volgende kunnen voorstellen: door de applicatie van zuurzalven op de necrose ontstaat ter plaatse een sterke leucocyten-reactie. De lage pH van de zuren activeert proteolytische enzymen, afkomstig van leucocyten en bloedserum, waardoor het dode weefsel wordt opgelost en uiteindelijk geheel van de omgeving wordt afgestoten.

Serie 6
(met 5% tinctura jodii behandeld)

In een laatste reeks van tien caviae werden de verbrandingen aan de linkerkant droog gelaten, terwijl die aan de rechterkant twee maal per dag met 5% tinctura jodii gepenseeld werden.

De resultaten van deze behandeling worden in tabel 24 weergegeven.

Tabel 24

dier proef no.	tijd vanaf eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose		tijd vanaf eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose	
	links(contrôle)	rechts	links(contrôle)	rechts
1	10 dagen	10 dagen	17 dagen	19 dagen
2	7	12	16	20
3	12	9	18	18
4	12	10	20	17
5	9	12	20	19
6	10	8	19	19
7	9	9	17	18
8	11	12	19	18
9	9	10	18	20
10	12	12	19	18
10	101 dagen	104 dagen	183 dagen	186 dagen

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot begin afstoting van de necrose bedraagt links 101 : 10 = 10,1 dagen en rechts 104 : 10 = 10,4 dagen, dus practisch geen verschil.

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot volledige afstoting van de necrose bedraagt links 183 : 10 = 18,3 dagen en rechts 186 : 10 = 18,6 dagen, dus practisch geen verschil.

7 van de 10 contrôle-wonden en 5 van de 10 experimentele-wonden infecteerden.

conclusie

Het blijkt dus, dat 5% tinctura jodii geen invloed heeft op de afstoting van huidnecrose en de kans op wondinfectie niet vermindert.

B. WONDINFECTIE

Om de invloed van de bij de behandeling van huidnecrose toegepaste stoffen ook op geinfecteerde wonden na te gaan, zijn bij een reeks caviae pathogene staphylococcen in het granulatieweefsel van de wonden gespoten.

Hierbij viel op, dat deze kunstmatig toegebrachte infectie in sommige gevallen nauwelijks of in het geheel niet aansloeg. Deze waarneming komt overeen met wat Topley en Wilsons in hun leerboek, „The principles of bacteriology and immunology", over de pathogeniteit van staphylococcen bij dieren zeggen: „The great majority of staphylococcal strains isolated from suppurative lesions in the animal body are found to be pathogenic for rabbits and to a less extend for mice and guinea pigs".

Ook bleek de toegebrachte infectie links en rechts niet altijd van gelijke intensiteit te zijn, hoewel bij de symmetrisch gelegen en identieke wonden gelijke hoeveelheden (één cc) van dezelfde staphylococcen-cultuur en op gelijke diepte (een halve centimeter) in het granulatieweefsel geinjiceerd werden.

Na het manifest worden van de infectie, d.w.z. zodra de wond duidelijk pus vormde, werd telkens één der stoffen bij een serie van tien caviae gebruikt; de contrôle-wond werd behandeld met natte verbanden van physiologische zoutoplossing.

Op deze wijze werd de werkzaamheid van varidase, trypsine, papaine, hyaluronidase, pyrodruivenzuur en citroenzuur op wondinfecties onderzocht.

De resultaten met deze middelen worden in de volgende tabellen weergegeven. De wond werd schoon genoemd, indien deze fraai granuleerde en er geen pus meer aanwezig was.

Varidase

Applicatie van 50.000 E streptokinase en 12.500 E streptodornase opgelost in 10 cc physiologische zoutoplossing op de wonden aan de rechterkant. Het verband werd iedere dag verwisseld.

De wonden aan de met varidase behandelde kant werden gemiddeld 3,6 dagen sneller schoon dan die aan de contrôle kant (zie tabel 25).

Tabel 25
(invloed van varidase op wondinfectie)

dier proef no.	tijd tussen injectie van de staphylococcen in de wond en begin van de behandeling		tijd vanaf eerste behandeling tot schoon worden van de wond		
	links(contrôle)	rechts	links(contrôle)	rechts	verschil
1	5 dagen	5 dagen	9 dagen	3 dagen	6 dagen
2	6	6	6	3	3
3	7	7	8	4	4
4	8	8	8	3	5
5	7	7	6	4	2
6	6	6	5	3	2
7	8	8	9	4	5
8	9	9	7	4	3
9	5	5	8	4	4
10	7	7	6	4	2
10			72 dagen	36 dagen	36 dagen

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling totdat de wond schoon was, bedraagt links 72 : 10 = 7,2 dagen en rechts 36 : 10 = 3,6 dagen, d.i. rechts gemiddeld 3,6 dagen sneller dan links.

Trypsine

Applicatie van 25 mg trypure novo opgelost in tien cc Sörensen phosphaatoplossing op de wonden aan de rechterkant. Verbandwisseling om de drie uur (behalve gedurende de nacht).

Tabel 26
(invloed van trypsine op wondinfectie)

dier proef no.	tijd tussen injectie van de staphylococcen in de wond en begin van de behandeling		tijd vanaf eerste behandeling tot schoon worden van de wond		
	links(contrôle)	rechts	links(contrôle)	rechts	verschil
1	7 dagen	7 dagen	8 dagen	3 dagen	5 dagen
2	6	6	10	4	6
3	9	9	7	4	3
4	7	7	6	3	3
5	6	6	9	3	6
6	8	8	8	4	4
7	9	9	6	3	3
8	4	4	7	5	2
9	6	6	6	3	3
10	7	7	5	3	2
10			72 dagen	35 dagen	37 dagen

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling totdat de wond schoon was, bedraagt links 72 : 10 = 7,2 dagen en rechts 35 : 10 = 3,5 dagen, d.i. rechts gemiddeld 3,7 dagen sneller dan links.

De wonden aan de met trypsine behandelde kant werden gemiddeld 3,7 dagen sneller schoon dan die aan de contrôle kant (zie tabel 26).

Papaine

Applicatie van 10 cc van een oplossing, die 2% papaine, 0,4% cysteine-hydrochloride en 8% natrium salicylaat bevatte op de wonden aan de rechterkant. Het verband werd iedere dag verwisseld.

De wonden aan de met papaine behandelde kant werden gemiddeld slechts 1,7 dagen sneller schoon dan die aan de controle kant (zie tabel 27).

Tabel 27
(invloed van papaine op wondinfectie)

dier proef no.	tijd tussen injectie van de staphylococcen in de wond en begin van de behandeling		tijd vanaf eerste behandeling tot schoon worden van de wond		
	links(contrôle)	rechts	links(contrôle)	rechts	verschil
1	7 dagen	7 dagen	6 dagen	4 dagen	2 dagen
2	6	6	7	5	2
3	8	8	7	6	1
4	8	8	9	6	3
5	7	7	5	5	-
6	6	6	8	5	3
7	9	9	7	4	3
8	5	5	6	5	1
9	7	7	8	6	2
10	6	6	5	5	-
10			68 dagen	51 dagen	17 dagen

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling totdat de wond schoon was, bedraagt links 68 : 10 = 6,8 dagen en rechts 51 : 10 = 5,1 dagen, d.i. rechts gemiddeld slechts 1,7 dagen sneller dan links.

Hyaluronidase

Applicatie van 500 VRE luronase *) opgelost in 5 cc physiologische zoutoplossing op de wonden aan de rechterkant. Dagelijkse verbandwisseling.

Het blijkt, dat hyaluronidase geen invloed heeft op de wondinfectie (zie tabel 28).

*) luronase: zie blz. 35.

Tabel 28
(invloed van hyaluronidase op wondinfectie)

dier proef no.	tijd tussen injectie van de staphylococcen in de wond en begin van de behandeling		tijd vanaf eerste behandeling tot schoon worden van de wond	
	links(contrôle)	rechts	links(contrôle)	rechts
1	8 dagen	8 dagen	6 dagen	5 dagen
2	7	7	9	9
3	7	7	8	9
4	8	8	8	6
5	6	6	9	7
6	8	8	7	6
7	5	5	8	10
8	7	7	7	8
9	5	5	8	7
10	7	7	5	6
10			75 dagen	73 dagen

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling totdat de wond schoon was, bedraagt links 75 : 10 = 7,5 dagen en rechts 73 : 10 = 7,3 dagen, dus practisch geen verschil.

Pyroduivenzuurzalf met pH 2

Applicatie van een dikke laag van de pyrodruivenzuurzalf op de wonden aan de rechterkant.

Dagelijkse verbandwisseling.

Tabel 29
(invloed van pyrodruivenzuurzalf op wondinfectie)

dier proef no.	tijd tussen injectie van de staphylococcen in de wond en begin van de behandeling		tijd vanaf eerste behandeling tot schoon worden van de wond	
	links(contrôle)	rechts	links(contrôle)	rechts
1	8 dagen	8 dagen	7 dagen	8 dagen
2	6	6	8	10
3	7	7	7	8
4	7	7	6	6
5	6	6	7	6
6	5	5	8	8
7	6	6	7	6
8	8	8	5	7
9	5	5	7	8
10	7	7	6	5
10			68 dagen	72 dagen

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling totdat de wond schoon was, bedraagt links 68 : 10 = 6,8 dagen en rechts 72 : 10 = 7,2 dagen, dus practisch geen verschil.

Geen invloed van pyrodruivenzuur op wondinfectie (zie tabel 29).

Citroenzuurzalf met pH 2

Applicatie van een dikke laag citroenzuurzalf op de wonden aan de rechterkant. Het verband werd iedere dag verwisseld.

Het blijkt, dat ook citroenzuur, evenals het pyrodruivenzuur, geen invloed heeft op wondinfecties (zie tabel 30).

Tabel 30

(invloed van citroenzuurzalf op wondinfectie)

dier proef no.	tijd tussen injectie van de staphylococcen in de wond en begin van de behandeling		tijd vanaf eerste behandeling tot schoon worden van de wond	
	links(contrôle)	rechts	links(contrôle)	rechts
1	6 dagen	6 dagen	7 dagen	9 dagen
2	7	7	8	7
3	7	7	8	8
4	8	8	6	7
5	6	6	7	8
6	5	5	8	6
7	7	7	6	7
8	6	6	7	7
9	7	7	5	6
10	8	8	7	6
10			69 dagen	71 dagen

De gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling totdat de wond schoon was, bedraagt links 69 : 10 = 6,9 dagen en rechts 71 : 10 = 7,1 dagen, dus practisch geen verschil.

conclusie

Varidase en trypsine verkorten de genezingsduur van wondinfecties. Papaine, hyaluronidase, pyrodruivenzuur en citroenzuur hebben weinig of geen invloed op wondinfecties.

C. GETRANSPLANTEERD HUIDWEEFSEL

Het middel, dat gebruikt wordt voor de behandeling van huidnecrose, mag zijn doel niet voorbijschieten, zodat het normale weefsel en de natuurlijke reacties op de ontsteking benadeeld zouden worden met als gevolg vertraging van de wondgenezing. Belangrijk is bijvoorbeeld het sparen van intacte huideilandjes in het midden van een wond, die bij verbrandingen, traumatische verwondingen en andere necrotiserende huidaandoeningen soms nog aanwezig zijn. Door de groei van het epitheel vanuit deze huideilandjes wordt de epithelialisatie van de wond versneld. Bovendien zouden deze huideilandjes volgens Haase chemotactische prikkels op de wondranden kunnen uitoefenen, waardoor ook de epithelialisatie vanuit de periferie van de wond gestimuleerd wordt. Bij chronische ulcera zag hij

soms na het transplanteren van kleine huideilandjes op het wondoppervlak epithelialisatie vanuit de wondranden optreden. Het mede wegnemen van mogelijk nog intacte huiddelen is dan ook een der bezwaren tegen de vroege excisie van verbrandingen.

In de volgende proeven werd de invloed van varidase, trypsine, papaine, pyrodruivenzuur en citroenzuur op getransplanteerd huidweefsel nagegaan.

Bij een aantal caviae, die ook voor de voorafgaande proeven gebruikt waren, werden op een reeds mooi granulerende brandwond stukjes huid getransplanteerd volgens de methode van Reverdin. Wanneer het stukje getransplanteerde huid na tien dagen goed was ingegroeid, werd de plastiek als gelukt beschouwd en werd begonnen met de applicatie van de middelen. Op deze wijze werden 40 wonden behandeld. Op de getransplanteerde wondoppervlakken werden in groepen van acht gedurende zes dagen bovengenoemde middelen ieder afzonderlijk geappliceerd.

De resultaten van deze proeven, zes dagen na het begin van de applicatie van de medicamenten, waren als volgt:

Varidase

Applicatie van 50.000 E streptokinase en 12.500 E streptodornase opgelost in 10 cc physiologische zoutoplossing. Het verband werd iedere dag verwisseld. Bij alle acht caviae bleek, dat de getransplanteerde huideilandjes na de zesde dag nog intact waren (acht gevallen).

Trypsine

Applicatie van 25 mg trypure novo opgelost in 10 cc Sörensen phosphaatoplossing op de huidtransplantaten. Verbandwisseling om de drie uur. Ook hier bleek, dat bij alle acht caviae de getransplanteerde huideilandjes na zes dagen nog mooi intact waren (acht gevallen).

Papaine

Verband van getransplanteerde wonden met een waterig mengsel, bevattend 2% papaine, 0,4% cysteïnehydrochloride en 8% natrium-salicylaat. Het verband werd iedere dag verwisseld. Na de zesde dag bleek, dat bij vier van de acht wonden de huideilandjes gedeeltelijk verteerd waren: zij waren iets gezwollen en grijswit van kleur. Een paar dagen later werden deze volledig necrotisch. Bij de andere vier wonden bleef de getransplanteerde huid onbeschadigd.

Pyrodruivenzuur en citroenzuur

Na aanbrengen van een dikke laag pyrodruivenzuurzalf of citroenzuurzalf met pH 2 op de wonden en dagelijks verwisselen van het verband bleken de getransplanteerde huidstukjes na de zesde dag nog intact te zijn (acht gevallen met pyrodruivenzuur en acht gevallen met citroenzuur).

conclusie

Conclusie:

Varidase, trypsine, pyrodruivenzuur en citroenzuur (de twee laatsten in zalf met pH van ongeveer 2) tasten reeds ingegroeid getransplanteerd huidweefsel en omgeving **niet aan.**

Papaine blijkt in tegenstelling tot de mededelingen van enkele schrijvers (Cooper e.a.) in enkele gevallen getransplanteerd huidweefsel wel te verteren.

Hieronder wordt een samenvattend overzicht gegeven van de resultaten van de caviae-proeven:

Middel	invloed op de afstoting van huidnecrose	invloed op wondinfectie	invloed op getransplanteerd huidweefsel
varidase	geen verschil met de contrôle-wond	wond werd gemiddeld 3,6 dagen eerder schoon dan de contrôle-wond	tast getransplanteerd huidweefsel niet aan
trypsine	necrose werd gemiddeld 13,4 dagen sneller afgestoten dan op de contrôle-wond	wond werd gemiddeld 3,7 dagen eerder schoon dan de contrôle-wond	tast getransplanteerd huidweefsel niet aan
papaine	necrose werd gemiddeld 10,35 dagen sneller afgestoten dan op de contrôle-wond	wond werd gemiddeld 1,7 dagen eerder schoon dan de contrôle-wond	verteert intact getransplanteerd huidweefsel
hyaluronidase	geen verschil met de contrôle-wond	geen verschil met de contrôle-wond	
pyrodruivenzuur pH 2	necrose werd gemiddeld 10,15 dagen sneller afgestoten dan op de contrôle-wond	geen verschil met de contrôle-wond	tast getransplanteerd huidweefsel niet aan
citroenzuur pH 2	necrose werd gemiddeld 9,75 dagen sneller afgestoten dan op de contrôle-wond	geen verschil met de contrôle-wond	tast getransplanteerd huidweefsel niet aan
melkzuur pH 2	necrose werd gemiddeld 8,85 dagen sneller afgestoten dan op de contrôle-wond		
phosphorzuur pH 2	necrose werd gemiddeld 8,7 dagen sneller afgestoten dan op de contrôle-wond		
zoutzuur pH 2	necrose werd gemiddeld 9,2 dagen sneller afgestoten dan op de contrôle-wond		
pyrodruivenzuur, citroenzuur, melkzuur pH 4 en 6	geen verschil met de contrôle-wond		
5% tinctura jodii	geen verschil met de contrôle-wond		

conclusie

Uit de dier-experimenten blijkt dus, dat:

A. de afstoting van huidnecrose versneld wordt door trypsine, papaine en zuurzalven met pH 2, maar niet door varidase;
B. de genezingsduur van wondinfecties verkort wordt door varidase, trypsine en papaine;
C. getransplanteerd huidweefsel niet aangetast wordt door varidase, trypsine en zuurzalven, wel echter door papaine.

3. Onderzoek in de kliniek

Bij de behandeling van huidnecrose gebruiken sommige auteurs ook locaal antibiotica.

locaal antibiotica

Mac Vay en Sprunt maken een soort pasta door aan de oplossing van varidase aureomycine-poeder in een bepaalde verhouding toe te voegen.

Stücke doet bij zijn pancreasferment-tylose-slijm verschillende sulfonamide-preparaten en penicilline.

Lowbury kweekte uit het exsudaat onder de korsten van brandwonden bij een groot aantal patienten grampositieve coccen (staphylococcus aureus, streptococcus pyogenes), gram-negatieve coliforme bacillen en pseudomonas pyocyaneus.

Madden en Ravits isoleerden van verschillende gangreneuze en necrotische wonden de volgende bacteriën: haemolytische staphylococcen, streptococcen en coliforme bacillen.

Afgezien van het feit, dat de bacterie-flora op vele necrotiserende huidaandoeningen vaak zo uitgebreid is, dat het moeilijk is om een geschikt antibioticum te vinden, lijkt ons het gebruik hiervan overbodig, omdat in vrijwel alle gevallen de bacteriën vanzelf verdwijnen, zodra de wonden schoon zijn van alle necrose. Bovendien is het problematisch of sulfonamide-preparaten en antibiotica locaal bij necrotische en purulente wonden werkzaam zijn.

Bij de bespreking van de klinische resultaten met een bepaald middel heeft het geen zin om de gemiddelde tijd vanaf de eerste behandeling tot aan de reiniging van de wond aan te geven, omdat zowel de aard en de uitgebreidheid van de laesies als ook de algemene toestand van de patienten, welke factoren de wondgenezing ook belangrijk beinvloeden, zozeer van elkaar verschillen.

Om toch een indruk te krijgen van de werkzaamheid van het middel, dat gebruikt werd, zal wel vermeld worden in hoeveel tijd de wonden schoon waren.

Verder dient nog te worden opgemerkt, dat in alle gevallen, waar dit mogelijk en nodig was, naast de chemische en enzymatische behandeling de mechanische reiniging van de wonden werd toegepast. Bij iede-

re verbandwisseling, die onder aseptische voorzorgen plaats vond, werden losliggende necrotische weefselstukken verwijderd en scherp afgegrensde necrose met schaar en pincet weggeknipt.

In navolging van Connor en Harvey werd het pyrodruivenzuur in het begin als pasta gebruikt. Deze bevatte 7‰ pyrodruivenzuur en 8-10% zetmeel. De pH van de pasta was 1,7-1,9.

Derdegraads verbrandingen werden oorspronkelijk in het algemeen niet primair met deze pasta behandeld.

Direct na reinigen en desinfecteren van de verbrande huid en omgeving en openknippen van aanwezige blaren werd de volgende pasta op de wond geappliceerd:

sulfanilamide	3
sulfathiazol	3
emulgide	10
ol.arachidis	25
aqua dest.ad	100

Pas indien 7-10 dagen later bij de eerste verbandwisseling duidelijk necrose was ontstaan, werd de pyrodruivenzuur-pasta van Connor en Harvey gebruikt.

Later werden de derdegraads verbrandingen van het begin af met pyrodruivenzuur- of citroenzuur-pasta behandeld, hetgeen rationeler lijkt, daar de huidnecrose zo snel mogelijk verwijderd moet worden.

Naast de zuren werd geen antibioticum gebruikt.

Het constituens van de pasta van Connor en Harvey is door ons ook veranderd, omdat de zetmeel-pasta hinderlijk op de huid kan plakken. De tegenwoordig gebruikte zalfbasis bestaat, zoals reeds eerder vermeld, uit: (zie blz. 44).

glycerolmonostearaat	5
ol.arachidis	15
cethyl-alcohol	4,5
Tween 20	1
aqua dest.ad	100

De pyrodruivenzuurzalf bevat 10 cc 1 molair pyrodruivenzuur en de citroenzuurzalf 10 cc 0,2 molair citroenzuur. Beide zalven hebben een pH van ongeveer 2.

Het is van belang om een dikke laag zalf op de wond te appliceren, opdat het zuur niet te gauw door het wondsecreet verdund wordt en daardoor minder werkzaam.

Om practische redenen werd in de klinische studie van de zuurzalven slechts pyrodruivenzuur- en citroenzuurzalf gebruikt.

In de tabellen 31, 32, 33 en 34 worden de klinische resultaten met resp. varidase, trypsine, pyrodruivenzuur- en citroenzuurzalf weergegeven.

Ter illustratie worden hieronder enkele gevallen nader beschreven:

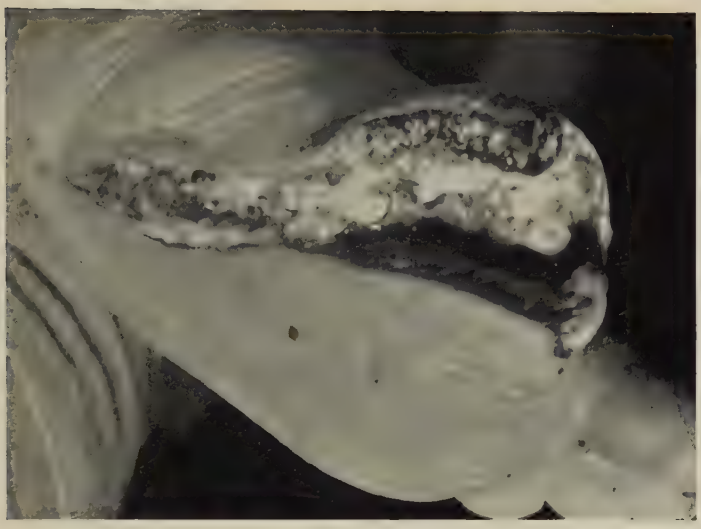

Foto 7.

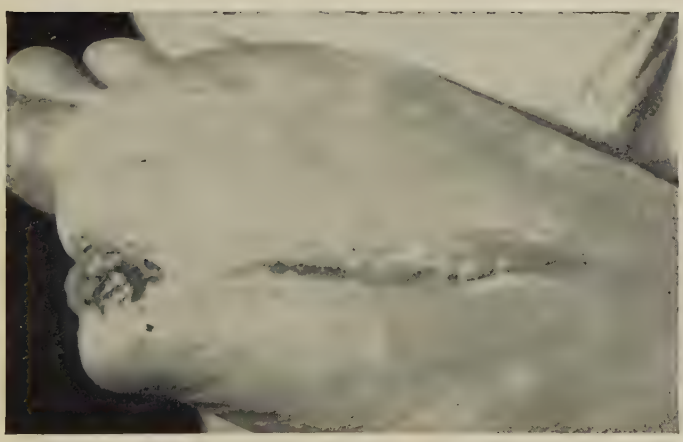

Foto 8.

Geval 2. Geïnfecteerde wond met veel pus: vóór en 40 dagen na behandeling met *varidase* gedurende een maand.

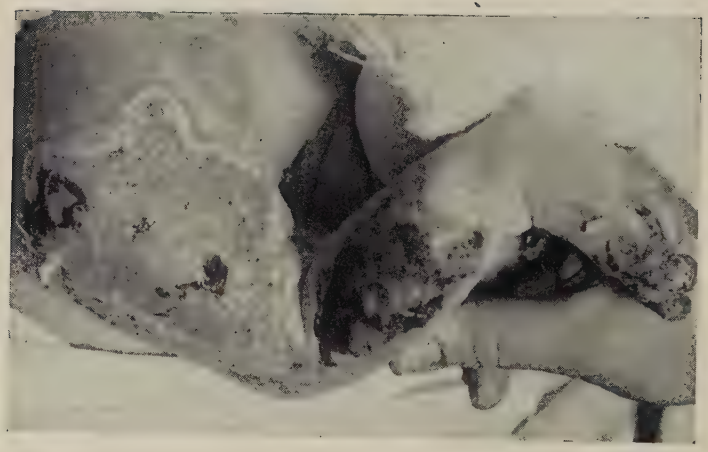

Foto 9

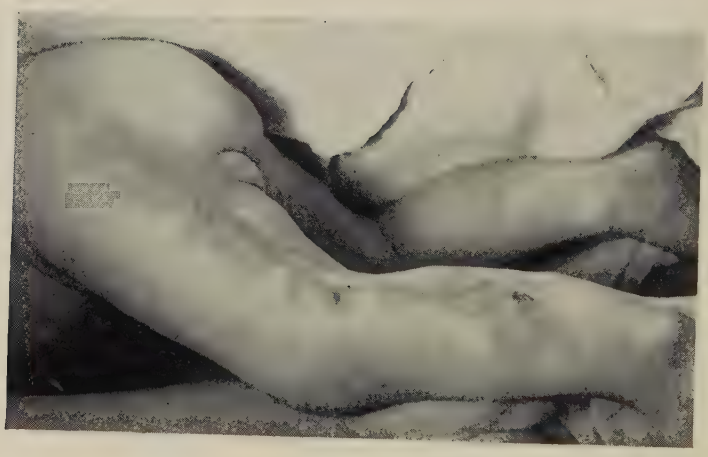

Foto 10

Geval 3. Uitgebreide derdegraads verbranding: vóór en 40 dagen na behandeling met *trypsine* gedurende 8 dagen en huidplastiek volgens Thiersch.

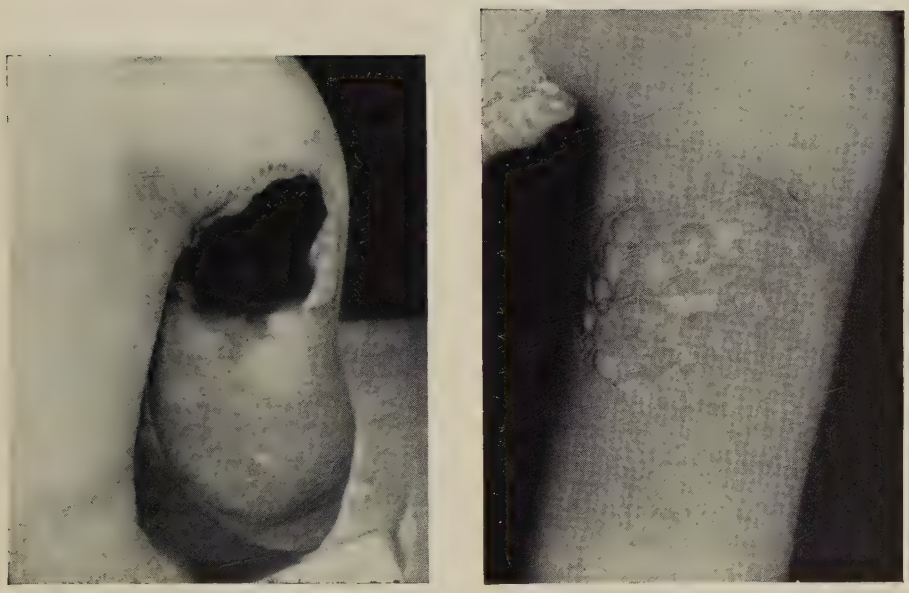

Foto 11 en 12.

Geval 4. Posttraumatische huidnecrose: vóór en één maand na behandeling met *pyrodruivenzuurzalf* (pH^2) gedurende 10 dagen en huidplastiek volgens Reverdin.

Foto 13.

Foto 14.

Geval 5. Posttraumatische huidnecrose: vóór en 21 dagen na behandeling met citroenzuurzalf (pH_2) gedurende 16 dagen.

1. vrouw 70 jr., carbunkel links in de hals 4 bij 4 cm, veel pus, sterk ondermijnde huidranden.
Applicatie van 50.000 E streptokinase en 12.500 E streptodornase opgelost in 20 cc physiologische zoutoplossing.
Het verband werd twee maal per dag verwisseld.
Vierde dag na de behandeling was de wond volkomen schoon.
Geen pus en necrose meer te zien, mooi granulatie weefsel.
12e dag practisch dicht. Ontslag.

2. man 66 jr. (zie foto 7 en 8).
13 Sept. 1954 opgenomen met een prae-gangreen van de linker grote teen.
Aortografie: stop in art. femoralis superficialis links.
7 Mrt. 1955 linker voet dik en rood, phlegmone van de linker voetzool.
10 Mrt. incisie voetzool tot aan de calcaneus, amputatie grote teen, verwijderen van de necrotische fascia plantaris.
28 Mrt. vuile wond met veel pus. Amputatie been overwogen.
Patient kreeg thrombose, zodat van amputatie werd afgezien.
4 Apr. geen verbetering. Begonnen met *varidase* behandeling.
50.000 E streptokinase en 12.500 E streptodornase opgelost in 20 cc physiologische zoutoplossing. Verbandwisseling twee maal daags.
4 Mei wond ziet er schoon uit met fris granulatie weefsel.
18 Juli ontslag, wond dicht en patient kan goed op beide benen lopen.

3. baby van 2 dagen (zie foto 9 en 10). Verbranding van het linkerbeen door kokend water.
kind was in shock. 24 Febr. opgenomen.
De huid van het linker been is als volgt beschreven: enkele plaatsen van de voet eerste- en tweedegraads verbranding, onderbeen circulair tweedegraads, bovenbeen laterale zijde tweedegraads met enkele plekken derdegraads verbranding.
Therapie: shock bestrijding en locaal pasta met sulfanilamide en sulfathiazol.
6 Maart: eerste verbandwisseling: uitgebreide necrose van voet, onderbeen en bovenbeen. Begonnen met *trypsine* behandeling, 50 mgr trypure novo opgelost in 40 cc Sörensenphosphaatoplossing. Verband om de drie uur verwisseld.
14 Maart: wond ziet er fraai uit.
2 April: huidplastiek volgens Thiersch.
30 April: eindresultaat: huiddefect geheel dicht. Zeer lichte contractuur van de knie.

4. Meisje 3 jaar (zie foto 11 en 12).
18 Mei opgenomen wegens zware kwetsing van de rechter arm door een electrische wringer, gehele arm oedemateus, aan de achterzijde van de bovenarm een huidnecrose van 15 bij 10 cm.
Behandeling direct met *pyrodruivenzuurzalf*.
28 Mei alle necrose afgestoten. Huidplastiek volgens Reverdin.
24 Juni ontslagen. Wond goed genezen.

5. man 75 jr. (zie foto 13 en 14).
16 Juli traumatische wond ± 20 cm dwars over de linker Achilles pees. Huid over grote afstand ondermijnd. Wond primair gehecht.
Pat. bleek ook diabetes te hebben.
26 Juli huid distaal van de hechting necrotisch; huidnecrose niet scherp begrensd.
6 Aug. necrose breidt zich uit. Begonnen met applicatie van *citroenzuurzalf*. Dagelijkse verbandwisseling.
15 Aug. goede demarkatie van de necrose zichtbaar.
22 Aug. alle necrose afgestoten.
27 Aug. wond zonder plastiek dicht.

6. kind 1 jr.
24 Mei heet strijkijzer op de bovenbenen gekregen. derdegraads verbranding van rechter bovenbeen 12 bij 3 cm en linker bovenbeen 5 bij 2 cm. Rechts behandeld met citroenzuurzalf en links met sulfa-pasta. Dagelijkse verbandwisseling
4 Juni rechts: necrose afgestoten.
links : nog veel necrotisch weefsel
9 Juni: necrose links afgestoten.
25 Juni: beide wonden genezen met plastiek volgens Thiersch. De wond aan de rechter kant was een week eerder dicht.

Tabel 31

(patienten behandeld met varidase)

no.	geslacht en leeftijd pat.	lichaamsdeel	aard van de aandoening	tijd vanaf eerste behandeling tot de wond schoon is	opmerkingen
1	m. 8 j.	rechter kuit	geinfecteerde brandwond	7 dagen	wond graleert mooi
2	m. 52 j.	rechter onderarm	geinfecteerde brandwond	5 dagen	plastiek volgens Reverdin
3	v. 39 j.	rechter heup	geinfecteerde brandwond	4 dagen	mooi granulatieweefsel
4	m. 12 j.	rechter femur	osteomyelitis met fistel en sequester van bot	geen resultaat	
5	m. 13 j.	buik	geinfecteerde wond na appendectomie	3 dagen	wond schoon
6	m. 14 j.	rechter bovenarm	geinfecteerde brandwond	6 dagen	plastiek volgens Thiersch
7	m. 11 j.	buik	geinfecteerde wond na appendectomie	5 dagen	wond schoon
8	v. 20 j.	linker voet	geinfecteerde traumatische wond	8 dagen	plastiek volgens Reverdin
9	v. 30 j.	linker been	ulcus varicosum 2 bij 2 cm	4 dagen	plastiek volgens Reverdin
10	v. 35 j.	linker been	ulcus varicosum 2 bij 4 cm	7 dagen	idem
11	v. 40 j.	rechter been	ulcus varicosum 3 bij 1 cm	5 dagen	mooi granulatieweefsel
12	m 38 j	linker been	ulcus varicosum 2 bij 2 cm	4 dagen	mooi granulatieweefsel
13	m. 30 j.	linker lies	geinfecteerde wond na saphenectomie	6 dagen	wond schoon
14	v. 20 j.	nates	geinfecteerde decubitus	geen resultaat	patient gesuccumbeerd aan algemene uitzaaiing bot sarcoom
15	m 60 j.	nates	geinfecteerde decubitus	9 dagen	mooi granulatieweefsel
16	m. 35 j.	sacrum	geinfecteerde wond na excisie sinus pilonidalis	10 dagen	mooi granulatieweefsel
17	m. 36 j.	sacrum	geinfecteerde wond na excisie sinus pilonidalis	8 dagen	mooi granulatieweefsel
18	v. 70 j.	hals	carbunkel	4 dagen	wond schoon
19	m. 66 j.	linker voet	arteriosclerotisch gangreen	4 weken	wond schoon

Tabel 32

(patienten behandeld met trypure novo)

no.	geslacht en leeftijd pat.	lichaamsdeel	aard van de aandoening	tijd vanaf eerste behandeling tot de wond schoon is	opmerkingen
1	m.12 j. *)	rechter femur	fistelende osteomyelitis met botsequester	geen resultaat	
2	v. 14 j.	buik	geinfecteerde wond na appendectomie	3 dagen	wond mooi schoon
3	m.11 j.	nek	carbunkel 2 bij 2 cm	5 dagen	mooi granulatieweefsel
4	m.12 j.	buik	geinfecteerde wond na appendectomie	5 dagen	wond mooi schoon
5	m 14 j.	rechter bovenarm	geinfecteerde brandwond 3 bij 2 cm	4 dagen	plastiek volgens Reverdin
6	m.13 j.	borst	verbranding 2 bij 4 cm	6 dagen	plastiek volgens Thiersch
7	m.35 j.	sacrum	geinfecteerde wond na excisie van sinus pilonidalis	9 dagen	mooi granulatieweefsel
8	m 55 j.	nates	decubitus 3 bij 4 cm	10 dagen	mooi granulatieweefsel
9	v. 60 j.	nates	decubitus 3 bij 3 cm	8 dagen	mooi granulatieweefsel
10	v. 57 j.	linker been	ulcus varicosum 2 bij 2 cm	3 dagen	wond schoon
11	v. 45 j.	linker been	ulcus varicosum 2 bij 1 cm	4 dagen	wond schoon
12	v. 65 j.	rechter voet	diabetisch gangreen voetzool	18 dagen	mooi granulatieweefsel
13	m.53 j.	rechter been	ulcus varicosum 2 bij 2 cm	3 dagen	wond schoon
14	v. 50 j.	bovenbuik	geinfecteerde wond na maagresectie	6 dagen	wond schoon
15	m.55 j.	buik	geinfecteerde wond na colon resectie	5 dagen	wond schoon
16	m. 2 dg.	rechter hiel	verbranding door hete kruiken	5 dagen	wond schoon
17	v. 2 dg.	linker been	verbranding door kokend water	8 dagen	wond granuleert mooi

*) j. = jaar; dg. = dagen

Tabel 33

(patienten behandeld met pyrodruivenzuurzalf)

no.	geslacht en leeftijd pat.	lichaamsdeel	aard van de aandoening	tijd vanaf eerste behandeling tot de wond schoon is	opmerkingen
1	v. 37 j.	linker borst, linker bovenarm, linker arm	brandwond door kokend vet, 13e dag na verbranding	4 dagen	mooi granulatieweefsel
2	v. 82 j.	rechter en linker nates, rechter bovenbeen	diepe necrotische wond tgv. brandende kleren	1 maand	huidnecrose volledig afgestoten
3	v. 1 j.	rechter handpalm	necrotische wond, 5e dag na val tegen brandende kachel	10 dagen	plastiek volgens Thiersch
4	v. 5 j.	onderste helft van het gezicht	brandwond door brandende kaars, 11e dag na verbranding	4 dagen	plastiek volgens Thiersch
5	m. 8 j.	rechter arm, linker bovenarm, voorzijde rechter bovenbeen	brandwond door kokend water, 8e dag na verbranding	6 dagen	mooi granulatieweefsel
6	m. 14 j.	rechter voetrug en enkel	brandwond door kokend lood, 9e dag na verbranding	6 dagen	plastiek volgens Reverdin
7	m. 4 j.	onderste deel rug en beide hielen	brandwond door kokend water, 9e dag na verbranding	3 dagen	mooi granulatieweefsel
8	v. 4 j.	midden van rug	brandwond door kokend water, 10e dag na verbranding	9 dagen	plastiek volgens Thiersch
9	v. 26 j.	voorzijde linker onderbeen	brandwond door hete jus, 8e dag na verbranding	8 dagen	plastiek volgens Reverdin
10	m. 1 j.	vingers linker hand	brandwond door hete thee, 14e dag na verbranding	18 dagen	plastiek volgens Thiersch
11	v. 45 j.	gezicht, beide onderarmen en benen	brandwond door hete thee, 10e dag na verbranding	12 dagen	plastiek volgens Thiersch
12	v. 39 j.	beide schouders en rechter heup	brandwond door heet water, 10e dag na verbranding	11 dagen	plastiek volgens Reverdin
13	v. 3 j.	rechter arm en schouder	brandwond door hete bouillon, 8e dag na verbranding	12 dagen	plastiek volgens Thiersch
14	m. 8 j.	linker lies	brandwond tgv. brandend celluloid in broekzak	7 dagen	plastiek volgens Reverdin
15	m. 9 j.	voorzijde beide benen	derdegraads verbranding door brandende benzine	9 dagen	mooi granulatieweefsel
16	v. 10 j.	beide onderarmen	derdegraads verbranding door brandende benzine	14 dagen	plastiek volgens Reverdin
17	v. 3 j.	bovenarm rechts	huidnecrose door kwetsing door electrische wringer	10 dagen	plastiek volgens Reverdin

Tabel 34

(patienten behandeld met citroenzuurzalf)

no.	geslacht en leeftijd pat.	lichaamsdeel	aard van de aandoening	tijd vanaf eerste behandeling tot de wond schoon is	opmerkingen
1	v. 50 j.	voorzijde rechter onderbeen	huidnecrose van 3 bij 4 cm 5e dag na trauma	4 dagen	mooi granulerende wond
2	m. 75 j.	linker hiel	huidnecrose van 15 bij 4 cm 20e dag na trauma	16 dagen	wond granuleert mooi
3	m. 14 j.	linker arm en gedeelte borst	derdegraads verbranding door brandende benzine	7 dagen	necrose afgestoten, mooi granulatieweefsel
4	m. 3 j.	linker bovenarm	derdegraads verbranding door electrische stroom	8 dagen	plastiek volgens Reverdin
5	v. 6 j.	rechter bovenbeen	derdegraads verbranding door kokend water	7 dagen	mooi granulatieweefsel
6	m. 40 j.	rechter onderarm	huidnecrose van 3 bij 3 cm 7e dag na trauma	9 dagen	plastiek volgens Thiersch
7	m. 1 j.	rechter bovenbeen	derdegraads verbranding door heet strijkijzer	11 dagen	plastiek volgens Thiersch

Hoofdstuk III

TOXISCHE REACTIES

De bruikbaarheid van een geneesmiddel in de kliniek wordt mede bepaald door de vraag, of het bij de patienten, hetzij algemene, hetzij plaatselijke onaangename reacties kan geven.

In de volgende bladzijden zullen de mogelijke nevenwerkingen van varidase, trypsine, pyrodruivenzuur en citroenzuur besproken worden.

Varidase

intrathecale injectie

Intrathecale injectie van varidase geeft een pleocytose van het cerebro-spinaalvocht, gelijkend op die na de intrathecale toediening van streptomycine. De hoeveelheid eiwit in het cerebrospinaalvocht kan iets toenemen en soms treedt er temperatuursverhoging op.

Hoewel Cathie nooit ernstige toxische reacties zag, waardoor hij de intrathecale toepassing van varidase moest stoppen, dient men toch voorzichtig te zijn met het intrathecaal injiceren van het enzym. Craddock beschreef immers een geval met dodelijke afloop:

> Een 42 jaar oude man werd in het ziekenhuis opgenomen wegens een tuberculeuse meningitis. Zijn temperatuur was bij opname 39°C. Hij kreeg dagelijks een gram streptomycine intramusculair en 50 mgr intrathecaal. Bovendien gaf men hem 12 gram para-amino-salicylzuur per os per dag. 24 dagen later trad er nog geen verbetering in de algemene toestand op. De patient bleef semicomateus. Men besloot om 10.000 E streptokinase en 2.000 E streptodornase intrathecaal in te spuiten. Zes uren na de injectie steeg de temperatuur tot 41°C. Twee dagen later daalde de temperatuur tot 40°C en de patient kreeg opnieuw eenzelfde dosis varidase intrathecaal. Wederom reageerde de patient met een temperatuursverhoging tot 42°C. Ondanks antipyretica bleef de temperatuur hoog en is de patient de volgende dag gesuccumbeerd.

intra-pleurale injectie

Volgens Hubbard wordt een koorts-reactie na intrapleurale injectie van varidase in 60 - 75% gezien. De patienten krijgen tevens vaak hoofdpijn, nausea en een algemeen gevoel van malaise. Soms moeten zij ook braken. Ook arthralgische pijnen worden gezien. Deze reacties treden meestal vier tot zes uren na de toediening van varidase op en verdwijnen bijna altijd in de volgende 24 tot 48 uur.

Geansler en Strieder zagen bij drie patienten lichte toxische verschijnselen: koorts, urticaria, nausea en braken, die gedurende 5-12 dagen duurden.

> Baum en Oransky beschreven een ongewone reactie bij een 51 jaar oude man met rechtszijdige pleura-exsudaat, die 100.000 E streptokinase en 25.000 E streptodornase intrapleuraal kreeg.

Acht uren na de injectie van het enzym kreeg patient koude rillingen, die gevolgd werden door een temperatuursverhoging tot 40,5°C. Hij was dyspnoisch, licht cyanotisch, en klaagde over pijn in de rechter borst. Ongeveer zes uur later werd de pols week en de frequentie 126 slagen per minuut. De bloeddruk was niet te meten. Pas na herhaalde transfusies van bloed en plasma kwam de patient uit de shock en werd zijn algemene toestand beter.

Hoewel de oorzaak van de koorts en van de andere toxische reacties nog niet geheel duidelijk is, wordt toch algemeen aangeraden om 8-10 uur na de pleurale injectie van het enzym de pleuraholte leeg te zuigen, opdat de opgeloste eiwitstoffen, die mogelijk toxisch werken, verwijderd worden.

Hubbard bestudeerde de toxische reacties van varidase bij 28 patienten, die verschillende suppuratieve en haemorrhagische aandoeningen hadden en die in totaal 90 injecties met varidase kregen. Deze aandoeningen worden niet nader gespecificeerd, noch wordt de dosering van het varidase vermeld. Wel geeft Hubbard aan, dat de reacties meer gezien werden bij patienten met haematothorax dan bij die met suppuratieve aandoeningen.

Bij 20 van de 28 patienten traden er reacties op.

Elf patienten kregen 22 maal koortsreacties. De maximale temperatuursstijging was iets minder dan 4 graden Celsius. De koortsreactie ging altijd gepaard met een leucocytosis. De maximale toename van het aantal leucocyten was 18.000 per mm^3.

In 12 gevallen werd leucocytosis zonder temperatuursverhoging gezien.

In de urine vond hij soms een spoor eiwit en glucose en in 11 gevallen waren er erythrocyten (maximaal 40 per mm^3) en leucocyten (maximaal 1800 per mm^3) in het sediment.

Al deze verschijnselen verdwenen binnen 24-48 uur.

Late reacties werden niet gezien.

locale applicatie

Madden en Ravits zagen cellulitis van de omgeving optreden na de locale applicatie van varidase op ulcera cruris.

eigen onderzoek

Bij 15 van onze patienten werden de locale en algemene reacties na het plaatselijk gebruik van varidase nagegaan. 14 patienten hadden oppervlakkige geinfecteerde wonden en één patient had een fistelende osteomyelitis van de rechter femur.

Alle patienten kregen dagelijks 50.000 E streptokinase en 12.500 E streptodornase opgelost in 5-10 cc physiologische zoutoplossing. Bij de eerst genoemde 14 patienten werd het varidase als natte verbanden gebruikt, terwijl bij de ene patient met osteomyelitis de enzym-oplossing in de fistelgang werd geinjiceerd.

Vlak voor de behandeling en 2, 6, 8 en 24 uur daarna, werd de temperatuur bepaald en werden de leuco-

cyten in het bloed geteld. 's Ochtends en 's avonds werd de urine op eiwit onderzocht en in het sediment naar cellen en kristallen gekeken. Vlak vóór de behandeling en 2, 8 en 24 uur daarna werd de tensie gemeten.

In totaal werd het varidase dus 45 maal toegediend. Onderstaande tabel 35 geeft een overzicht van de resultaten van dit onderzoek.

Tabel 35

Systeem reacties op de locale applicatie van varidase

no.	leeftijd patient	aard van de aandoening	maximale toename van de temperatuur	maximale toename van aantal leucocyten	verandering in de bloeddruk	urine afwijkingen eiwit	urine afwijkingen sediment
1	12 j.	osteomyelitis femur	1,9 C	10.000/mm^3	geen	duidelijk spoor	1-2 leuc. en 0-1 erythr. pgv.
2	13 j.	geinfecteerde wond na appendectomie	1,0 C	4.000/mm^3	geen	spoor	1-2 erythr. pgv.
3	14 j.	geinfecteerde brandwond	geen	geen	geen	negatief	g. a.
4	11 j.	geinfecteerde wond na appendectomie	1,1 C	5 000/mm^3	geen	spoor	g. a.
5	20 j.	geinfecteerde traumatische voetwond	geen	geen	geen	negatief	2-3 eryth. pgv.
6	30 j.	ulcus varicosum	geen	geen	geen	spoor	1-3 leuc. 1-2 eryth.
7	35 j.	ulcus varicosum	1,2 C	3.000/mm^3	geen	spoor	2-3 leuc. pgv.
8	40 j.	ulcus varicosum	geen	geen	geen	negatief	g a.
9	38 j.	ulcua varicosum	1,0 C	2.000/mm^3	geen	negatief	g. a.
10	30 j.	geinfecteerde wond na saphenectomie	0,8 C	3.000/mm^3	geen	spoor	3-4 leuc. 1-2 eryth. pgv.
11	20 j.	decubitus ulcus	1,8 C	6.000/mm^3	geen	spoor	g. a.
12	60 j.	decubitus ulcus	geen	geen	geen	spoor	g. a.
13	65 j.	decubitus ulcus	geen	geen	geen	negatief	g. a.
14	70 j.	carbunkel hals	1,4 C	3.000/mm^3	geen	spoor	1-2 leuc. pgv.
15	35 j.	geinfecteerde sinus pilonidalis	geen	geen	geen	spoor	2-3 leuc 1-2 eryth. pgv.

leuc. =leucocyten erythr. = erythrocyten pgv = per gezichtsveld g. a. = geen afwijkingen

Bloeddrukveranderingen traden niet op. Duidelijke urine-afwijkingen werden niet gevonden.

Bij acht patienten werd een temperatuursverhoging van maximaal 1,9^{o}C gezien, die altijd gepaard ging met lichte leucocytosis in het bloed van maximaal 10.000 cellen per mm^3.

Deze reacties, die zes tot acht uur na de applicatie van het varidase optraden, verdwenen weer binnen 24 uur na het staken van de behandeling.

Locale reacties werden noch bij deze groep, noch bij andere met varidase behandelde patienten gezien.

Ook werden geen subjectieve reacties door de patienten aangegeven.

Trypsine

intraveneuse injectie

Dragtstedt, Tagnon en Roche e Silva hebben bij dierexperimenten een plotselinge, sterke bloeddrukdaling waargenomen na de intraveneuse toediening van trypsine. Verder werd bij sectie stuwing van de lever en van andere organen gevonden. Het histamine-gehalte van het bloed is toegenomen. Al deze verschijnselen lijken op anaphylactische shock.

Innerfield en medewerkers menen echter, dat deze toxische verschijnselen veroorzaakt waren door onzuiverheden in het trypsine-preparaat, dat bovengenoemde schrijvers hadden gebruikt, en wel door het chymotrypsine *) en carboxypeptidase **).

Zelf hebben zij bij 538 patienten gezuiverd, kristallijn trypsine (tryptar) als druppelinfuus intraveneus toegediend. De dosering was 10-15 mg trypsine opgelost in 100 cc physiologische zoutoplossing, met een snelheid van 30 druppels per minuut geinfundeerd. De patienten kregen dagelijks twee maal een infuus met trypsine.

Ernstige toxische reacties werden niet gezien. In 12% van de gevallen traden wel een voorbijgaande roodheid en warm worden van het gezicht op. Bij doseringen van 25-250 mg werd vaak phlebitis in het gebied van het infuus gezien. Bij lagere doseringen kwam dit veel minder voor.

intra-pleurale injectie

Na de intrapleurale injectie van trypsine treden vaak histamine-achtige reacties op: geringe daling van de bloeddruk, vermeerdering van de polsfrequentie en temperatuursstijging tot 39°C. Al deze verschijnselen zijn met anti-histaminica te bestrijden en te voorkomen.

Roettig heeft aanbevolen om vóór de intrapleurale injectie van trypsine 25-50 mg benadryl (een der anti-histaminica) intraveneus te geven en daarna nog 50-100 mg per os. Na deze prophylaxe zag hij geen toxische reacties meer.

locale applicatie

Bij het gebruik van trypsine op wonden werden algemene- noch locale-reacties gezien. De kleine hoeveelheden van het enzym, die mogelijk in de bloedbaan worden opgenomen, worden blijkbaar gemakkelijk door

*) Zie noot blz. 23.
**) Zie noot blz. 25.

de in het serum aanwezige trypsine-inhibitoren geneutraliseerd.

Soms klagen de patienten over een licht branderig gevoel op de plaats van applicatie.

eigen onderzoek

Bij 15 van onze eigen patienten werden de reacties op het locaal gebruik van trypsine nagegaan. Alle patienten werden gedurende drie dagen dagelijks met 100 mg trypure novo opgelost in 20 cc Sörensen oplossing behandeld. Bij één patient met fistelende osteomyelitis van het rechter femur (dezelfde bij wie reeds de toxische reacties van varidase waren nagegaan) werd de oplossing van het enzym in de fistelgang geinjiceerd, terwijl bij de andere 14 gevallen het trypsine op de wond werd geappliceerd.

Vóór de behandeling en 2, 6, 8 en 24 uur er na werd de temperatuur gemeten en het aantal leucocyten in het bloed geteld. Op dezelfde tijden werd de bloeddruk gemeten. Bovendien werd de urine 's ochtends en 's avonds op eiwit onderzocht en in het sediment naar cellen en kristallen gekeken.

In onderstaande tabel no. 36 worden de resultaten weergegeven.

Tabel 36
Systeem-reacties op de locale applicatie van trypure novo

no.	leeftijd patient	aard van de aandoening	maximale toename van de temperatuur	maximale toename van aantal leucocyten	verandering in de bloeddruk	urine afwijkingen eiwit	sediment
1	12 j.	osteomyelitis femur	1,9 C	4.000/mm^3	geen	spoor	1-2 leuc. 2-3 erythr. pgv.
2	14 j.	geinfecteerde wond na appendectomie	geen	geen	geen	spoor	g.a.
3	11 j.	carbunkel nek	0,4 C	1.000/mm^3	geen	spoor	g.a.
4	12 j.	geinfecteerde wond na appendectomie	geen	geen	geen	negatief	g.a.
5	14 j.	geinfecteerde brandwond op bovenarm	geen	geen	geen	spoor	1-3 leuc. 1-2 erythr. pgv.
6	13 j.	geinfecteerde brandwond borst	geen	geen	geen	negatief	g.a.
7	35 j.	geinfecteerde sinus pilonidalis	geen	geen	geen	spoor	g.a.
8	55 j.	decubitus nates	geen	geen	geen	spoor	1-2 leuc. pgv.
9	60 j.	decubitus nates	geen	geen	geen	negatief	g.a.
10	57 j.	ulcus varicosum	geen	geen	geen	negatief	g.a.
11	45 j.	ulcus varicosum	geen	geen	geen	negatief	g.a.
12	65 j.	diabetes, gangreen voet	geen	geen	geen	spoor	2-3 leuc. 3-4 erythr. pgv.
13	53 j.	ulcus varicosum	geen	geen	geen	negatief	g.a.
14	50 j.	geinfecteerde wond na maag resectie	geen	geen	geen	spoor	1-2 leuc. 1-2 erythr. pgv
15	55 j.	geinfecteerde wond na colon resectie	geen	geen	geen	spoor	g.a.

leuc. = leucocyten erythr. = erythrocyten pgv. = per gezichtsveld g.a. = geen afwijkingen

Uit tabel 36 blijkt, dat bij alle 15 patienten na 45 maal locaal gebruik van trypure novo practisch geen algemene reacties optraden. Een daling van de bloeddruk werd niet waargenomen. Vermeerdering van het aantal leucocyten, die slechts bij twee patienten voorkwam, was maximaal 4.000 per mm^3. In de urine werden ook geen afwijkingen gevonden. Bij de twee patienten met de lichte leucocytosis werd een geringe temperatuursstijging van maximaal 0,5°C zes uur na de applicatie van het enzym gemeten.

Alle patienten hadden direct na de applicatie van het trypsine plaatselijk licht branderige en pijnlijke sensaties.

Eén patient met een geinfecteerde amputatiestomp kreeg na de applicatie op de wond van 50 mg trypure novo, opgelost in 10 cc Sörensen oplossing, vrij heftige pijnen ter plaatse.

Pyrodruivenzuur en citroenzuur

Applicatie van geconcentreerde zuren op open wonden veroorzaakt branderige en bijtende sensaties.

Werden deze middelen in een zalfbasis gebruikt, dan klaagde geen der behandelde patienten over deze onaangename sensaties.

Algemene reacties op de locale applicatie van pyrodruivenzuur of citroenzuur zijn nauwelijks te verwachten. Beide zuren komen normaliter in het bloed voor en spelen een belangrijke rol in het normale afbraakproces van koolhydraten.

Volgens ten Cate is het gehalte van pyrodruivenzuur en citroenzuur in het bloed resp. 0,8 mgr/% en 2,8 mgr/%.

Verder wordt het citroenzuur ook in de melk, in het secreet van de geslachtsklieren en in het kamerwater van de ogen gevonden (Abderhalden).

In de vena renalis is het gehalte van citroenzuur 20% lager dan in de arteria renalis. Blijkbaar wordt het citroenzuur gemakkelijk door de nieren uitgescheiden (Abderhalden).

Bij één patient, bij wie beide benen met pyrodruivenzuur-pasta met pH 1,9 behandeld werden, trad geen acidosis op (Howes).

conclusie

Varidase en trypsine geven bij locaal gebruik ter behandeling van huidnecrose geen of slechts lichte algemene en locale reacties. Bij gebruik van trypsine klagen de patienten over branderige en pijnlijke sensaties ter plaatse van de applicatie, die echter nooit zo ernstig zijn, dat de behandeling daardoor gestopt moet worden.

Pyrodruivenzuur en citroenzuur zijn physiologische stoffen, die voor het lichaam onschadelijk zijn. In zalfbasis gebruikt veroorzaken beide zuren zelfs in vrij hoge concentraties *geen* locale of algemene reacties.

Hoofdstuk IV

SAMENVATTING EN SLOTBESCHOUWING

Necrose bevordert en onderhoudt de infectie van wonden. Bij de behandeling van huidnecrose moet er dan ook naar gestreefd worden het aanwezige dode weefsel zo snel mogelijk te verwijderen. Het mechanisch reinigen van wonden, c.q. de vroege excisie van verbrandingen – de laatste tijd door verschillende schrijvers aanbevolen– geeft zonder twijfel de beste resultaten, doch kan of door de uitgebreidheid en de plaats van de laesies of door het te laat onder behandeling komen, waardoor reeds infectie aanwezig is, niet altijd worden toegepast, afgezien nog van de vraag, of het steeds mogelijk is de diepte van de necrose nauwkeurig te bepalen.

Reeds lang heeft men gezocht naar chemische en enzymatische middelen, die de huidnecrose sneller doen afstoten.

Uit de resultaten van onze dier-experimenten blijken van de onderzochte middelen slechts varidase, trypsine en de zuurzalven voor klinische toepassing in aanmerking te komen.

Papaine blijkt ook levend weefsel te kunnen aantasten, zodat het bezwaarlijk gebruikt kan worden in de kliniek.

De keuze van het medicament bij de behandeling van huidnecrose moet bepaald worden door de aard van de aandoening.

De uit de literatuur naar voren komende opvatting, als zouden varidase en trypsine een zelfde indicatie-gebied hebben, moet op grond van onze experimenten onjuist geacht worden.

Varidase versnelt wel de genezing van wondinfectie, maar is niet in staat huidnecrose sneller te doen afstoten en is daardoor onder meer niet geschikt voor de behandeling van derdegraads verbrandingen. Het is wel te gebruiken bij purulente wonden met weinig necrose (carbunkel).

Trypsine versnelt zowel de genezing van geinfecteerde wonden, als de afstoting van necrotisch weefsel, en is dus in feite het beste middel ter behandeling van huidnecrose, doch heeft het nadeel, dat het duur is *) en het verband om de drie uur verschoond moet worden.

Zuurzalven met pH 2 blijken de afstoting van huidnecrose te versnellen, maar hebben geen invloed op wondinfecties. Bij de behandeling van huidnecrose met weinig infectie (derdegraads verbranding, die nog geen pus gevormd heeft) worden met de zuurzalven bijna even goede resultaten bereikt als met het trypsine.

De voordelen van de zuurzalven boven het trypsine zijn:

a. de lage prijs
b. het gemakkelijk gebruik van deze middelen (het verband hoeft slechts éénmaal daags verschoond te worden)

*) 1 ampul **trypure novo**, bevattende 50 mg trypsine, kost ƒ 5.83 (ziekenhuisprijs).

c. pyrodruivenzuur en citroenzuur zijn physiologische stoffen, die het normale demarkatie-proces versnellen. In zalfbasis gebruikt veroorzaken beide zuren zelfs in vrij hoge concentraties geen plaatselijke of algemene reacties. Bij locaal gebruik van trypsine klagen de patienten over branderige en pijnlijke sensaties ter plaatse van de applicatie, die echter nooit zo ernstig zijn, dat de behandeling daardoor gestopt moet worden.

De invloed van zuurzalven met lage pH op de afstoting van huidnecrose wordt verklaard door:

1. een intensivering van de aseptische ontsteking (leucocytosis) in het randgebied tussen gezond en dood weefsel; en
2. een activering van proteolytische enzymen, afkomstig van leucocyten en bloedserum.

Bij de medicamenteuze behandeling van huidnecrose moet men regelmatig beoordelen of het necrotische weefsel door de inwerking van het chemisch of enzymatisch middel voldoende gedemarkeerd en/of verteerd is, opdat het dan mechanisch, met schaar en pincet, verwijderd kan worden.

De chemische reiniging van wonden moet dan ook beschouwd worden als een hulpmiddel om het mechanisch verwijderen van huidnecrose te vergemakkelijken en sneller mogelijk te maken.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Necrosis promotes and supports the infection of wounds. Therefore, when treating necrosis of the skin, we should try to remove the dead tissue as soon as possible. Undoubtedly, mechanical debridement of wounds, e.g. the early excision of burns, as recommended of late by several authors, gives the best results. This cannot always be practised, (1) because of the extension and the localization of the lesions, (2) because it is too late for the treatment, in consequence of which there is already infection, and (3) because it is not always possible to diagnose the depth of the necrosis exactly.

Chemicals and enzymes, able to accelerate the separation of skin-necrosis, have long been looked for.

From the results of our experiments on animals it appears that of the examined substances only varidase, trypsin and acid-ointments are suitable for clinical use.

Papaine appears to affect living tissue as well, so it can hardly be used for clinical application.

The choice of medicine for the treatment of skin-necrosis must be made according to the nature of the lesion.

Due to our experiments, the opinion coming to the fore in literature that varidase and trypsin have the same range of use, must be considered incorrect.

It is true that varidase accelerates the healing of wound-infection, but it is not able to quicken the separation of skin-necrosis and, therefore, it is not fit for treatment of third degree burns. However, it can be used for purulent wounds with little necrosis (carbuncle).

Trypsin accelerates both the healing of infected wounds and the separation of necrotic tissue, therefore, it is in fact the best means of treating skin-necrosis. Unfortunately, trypsin is very expensive and moreover, its use requires a change of dressing every three hours.

Acid-ointments with pH 2 appear to accelerate the separation of skin-necrosis, but they have no influence on wound-infections. For the treatment of skin-necrosis with little infection (e.g. third degree burns without suppuration) almost as good results are attained with acid-ointments as with trypsin.

The adventages of acid-ointments over trypsin are:

a. the low price;
b. the easy use of these ointments (the dressing needs to be changed only once a day);
c. pyruvic acid and citric acid are physiological agents accelerating the normal demarcation-process.

Both acids in the ointment-form, even when used in rather high concentrations, cause neither local nor systemic reactions. When trypsin is used locally the patients complain of

burning and painful sensations on the spot of the application. However, these sensations are never so serious that the treatment must be stopped.

The influence of acid-ointments with low pH on the separation of skin-necrosis is thought to be due to:

1. an intensification of the aseptic inflammation (leucocytosis) in the border zone between healthy and dead tissue, and
2. an activation of proteolytic enzymes originating from the leucocytes and bloodserum.

In the medical treatment of skin-necrosis, we should examine the necrotic tissue periodically to see if it is sufficiently demarcated and/or digested by the agents (acid-ointments or trypsin) so that it can then be removed mechanically by means of scissors and forceps.

The chemical debridement of wounds must be regarded as an expedient to make the mechanical removal of skin-necrosis easier and possible at an earlier date.

RINGKASAN DAN ACHIR KALAM

Necrosis memupuk serta memelihara hama (infeksi) dari pada luka-luka. Djika kita mengobati necrosis kulit haruslah kita tjoba akan mengeluarkan djaringan jang mati, dengan setjepat-tjepatnja.

Tjara jang oleh para penulis pada waktu ini diandjur-andjurkan, jaitu membersihkan luka-luka bakar tingkat ketiga setjara mechanis, memang memberikan hasil jang amat baik. Akan tetapi tjara ini tiadalah selalu dapat dipakai, karena tempat dari pada luka-luka terlalu luas, atau waktu pengobatan telah terlambat, sehingga luka-luka telah kena hama (infeksi); apa lagi dalam dari pada necrosis tidak selalu dapat diketahui dengan teliti.

Telah lama ditjarilah persenjawaan-persenjawaan kimia serta persenjawaan-persenjawaan enzymatis, jang dapat menolak necrosis kulit dalam waktu jang pendek.

Dari hasil-hasil jang kami dapat dengan pertjobaan-pertjobaan pada binatang-binatang, maka dari pada obat-obat jang kami periksa, hanjalah varidase, trypsine serta salep-salep asam dapat dipakai bagi pengobatan dalam klinik.

Papaine ternjata dapat djuga menjerang djaringan hidup, sehingga sukarlah papaine dipakai didalam klinik.

Obat jang mana harus kita pakai, tergantung dari matjam luka-luka.

Anggapan jang tampil kemuka dari literatur, bahwa varidase dan trypsine menguasai suatu daerah indikasi jang sama, oleh pertjobaan-pertjobaan kami ternjata tiada dapat dipandang betul.

Varidase memang mempertjepat sembuhnja hama (infeksi) luka-luka, akan tetapi tiada dapat mempertjepat penolakan necrosis kulit dan karena itu tiadalah dapat dipakai untuk mengobati luka-luka bakar tingkat ketiga. Varidase dapat dipakai untuk mengobati luka-luka bernanah jang tiada banjak bernecrosis.

Trypsine mempertjepat sembuhnja hama (infeksi) luka-luka, pula mempertjepat penolakan necrosis, sehingga trypsinelah pada hakekatnja adalah obat jang terbaik bagi penjembuhan necrosis kulit. Akan tetapi penjembuhan setjara ini adalah mahal, pula pembulat harus diganti setiap tiga djam.

Salep-salep asam jang mempunjai pH 2 ternjata mempertjepat penolakan necrosis kulit, akan tetapi tiada mempunjai pengaruh atas hama (infeksi) luka-luka. Pada pengobatan necrosis kulit dengan hanja sedikit hama (infeksi) (luka-luka bakar tingkat ketiga dimana belum terbentuk banjak nanah), maka dengan salep-salep asam dapat ditjapai hasil-hasil jang hampir sama baiknja dengan pengobatan dengan trypsine. Dibandingkan dengan trypsine maka salep-salep asam mempunjai keuntungan-keuntungan sebagai berikut:

a. harga rendah
b. tjara pengobatan lebih mudah (kain pembalut hanjalah perlu diganti sekali sehari)

c. pyrodruivenzuur serta citroenzuur adalah zat-zat jang mempertjepat proses pembatasan necrosis kulit. Djuga dengan konsentrasi jang agak tinggi- djika dipakai sebagai salep-maka dua zat-zat ini tidak menjebabkan reaksi-reaksi setempat. Djika trypsine dipakai setempat, maka orang-orang mengeluh karena merasa bakar dan rasa sakit ditempat-tempat pengobatan. Tetapi pengeluhan ini tidaklah sedemikian, sehingga pengobatan harus dihentikan.

Pengaruh dari pada salep-salep asam dengan pH jang rendah terhadap penolakan necrosis kulit dapat kami terangkan sebagai berikut:

1. mengintensifeer randag jang djernih (aseptische ontsteking) jaitu leucocytosis, didalam daerah batas antara djaringan hidup dan djaringan mati, dan
2. mengaktiveer enzym-enzym proteolytis jang berasal dari leucocyt-leucocyt dan serum darah.

Pada pengobatan necrosis kulit haruslah kita periksa dengan tertib, apakah djaringan jang mati tjukup dibatasi atau dikenakan oleh zat-zat kimia atau zat-zat enzym, sehingga dapat dikeluarkan dengan gunting dan pincet.

Maka pembersihan luka-luka dengan zat-zat kimia haruslah dipandang sebagai alat penolong untuk dapat memudahkan dan mempertjepatkan pengeluaran necrosis kulit setjara mechanis.

LITERATUURLIJST

1. Abderhalden, E., Lehrbuch der physiologischen Chemie 1946, blz. 169.
2. Altemeier, W.A, Ann. Surg. 134, 581, 1951.
3. Barnes, J.M., Brit. J. Exp. Path. 21, 264, 1940.
4. Baum, G.L. and Oransky, P., J.A.M.A. 149, 1012, 1952.
5. Bettman, A.G. Am. J. Surg. 71, 34, 1946.
6. Bogart, L.M., Arch. Surg. 34, 129, 1937.
7. Burleson, J.S., Am. J. Proctol. 3, 59, 1952.
8. Cate, G.ten, Noyons, E.C.: Chemie en kliniek deel III 1952 blz. 365.
9. Cathie, I.A.B., Lancet 1, 441, 1949.
10. Cathie, I.A.B., and MacFarlane, J., Lancet 2, 784, 1950.
11. Chain, E. and Duthie, E.S., Brit. J. Exp. Path. 21, 234, 1940.
12. Chandler, B., U.S. armed forces Med. J. 3, 1209, 1952.
13. Christensen, L.R., J. Gen. Physiol. 28, 363, 1945.
14. Christensen, L.R. and MacLeod, C.M.A., J. Gen. Physiol. 28, 559, 1945.
15. Connel, J.F. and Rousselot, L.M., Surgery 30, 43, 1951.
16. Conner, G.J. and Harvey, S.C., Ann. Surg. 120, 362, 1944.
17. Connor, G.J. and Harvey, S.C., Ann. Surg. 124, 799, 1946.
18. Cooper, G.R., Hodge, G.B. and Beard, J.W., Am. J. Dis. Child. 65, 909, 1943.
19. Cope, O. and Moore, F.D., Ann. Surg. 117, 885, 1943.
20. Craddock, W.L., Ann. Int. Med. 36, 168, 1952.
21. Delannoy, E., Presse méd. 61, 97, 1953.
22. Denton, R., Dis.Chest 28, 123, 1955.
23. Dragstedt, C.A., Quaterly Bull. North West. Univ. Med. School 18, 104, 1944.
24. Duran Reynals, F., J. Exp. Med. 50, 327, 1929.
25. Farber, E., Standard Med. Bull. 10, 186, 1952.
26. Frunder, H., Geciteerd door J. Dubos, Lancet 2, 1, 1955.
27. Gaensler, E. and Strieder, J., Am. Rev. Tub. 63, 547, 1951.
28. Gerrits, J.C. en Groen, A.S., Ned. T. Geneesk. 99, 2632, 1955.
29. Glasser, T., Am. J. Surg. 50, 320, 1940.
30. Goldman, A., J. Lab. and Clin. Med. 36, 827, 1950.
31. Greuer, W., Geciteerd door K. Stücke, Chirurg 20, 588. 1949.
32. Haase, W., Zentr. Bl. f. Chirurgie 8, 350, 1941.
33. Harris, R., Arch. Otol. 26, 522, 1937.
34. Howes, E.L., New York State J. Med. 44, 2006, 1944.
35. Hubbard, W.N., J. Clin. Invest. 30, 1171, 1951.
36. Husfeldt, E., Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 194, 137, 1931.

37. Innerfield, I., J.A.M.A. 152, 597, 1953.
38. Jackson, D., Ann. Royal Coll. Surg. 13, 236, 1953.
39. Jackson, D., Brit. J. Surg. 40, 588, 1953.
40. Kepes, E.R., Surgery 36, 822, 1954.
41. Knight, V., Hardy, R.C. and Negrin, J., J.A.M.A. 149, 2395, 1952.
42. Kraan, J.K. Ned.T.Geneesk. 98, 1824, 1954.
43. Lam, C.R. and Puppendahl, M., Ann. Surg. 121, 866, 1945.
44. Limber, C.R., J.A.M.A. 149, 816, 1952.
45. Loeper, Comptes Rendus Soc. Biol. 86, 344, 1922.
46. Loomis, E.G., Arch. Biochem. 12, 1, 1947.
47. Lowbury, E., Lancet 2, 1151, 1954.
48. MacVay, L.V. and Sprunt, D.N., Arch. Int. Med. 87, 551, 1951.
49. McCroskey, C., Arch. Surg. 66, 650, 1953.
50. Madden, J.F. and Ravits, H.G., J.A.M.A. 149, 1616, 1952.
51. Metchnikoff, E., geciteerd door J.Dubos, Lancet 2, 1, 1955.
52. Meyer, K. and Palmer, J.W., J.Biol. Chem., 107, 629, 1934.
53. Miller, geciteerd door F.Fletcher, Ohio J.Soc.33, 101, 1933.
54. Miller, J.M., Ginsberg, M., Lipin, R.J. and Long, P.H., J.A.M.A. 145, 621, 1951.
55. Miller, J.M., Ginsberg, M., Lipin, R.J. and Long, P.H., U.S. armed forces Med. J. 2, 1432, 1951.
56. Miller, J.M., White, B.H. and Long, P.H., Lancet 1, 220, 1953.
57. Milstone, H., J. Immunology 42, 109, 1941.
58. Morrel, C. and Weinberg, J.A., Western J. Surg., Obst. and Gynec. 59, 524, 1951.
59. Muenster, J.J., Flance, I.J. and Sweeney, B., Am. J. Med. 12, 376, 1952.
60. Myburgh, A.L., Causes and treatment of abdominal adhesions. Acad. proefschrift Leiden 1953.
61. Ochsner, A. and Garside, E., Surg., Gynec. and Obst. 54, 338, 1952.
62. Peck, M. and Levin, S., J. Thor. Surg. 24, 619, 1952.
63. Read, C.T. and Berry, F.B., J. Thor. Surg. 20, 384, 1950.
64. Reiser, H., Patton, R. and Roettig, L., Arch. Surg. 63, 568, 1951.
65. Reiser, H., Roettig, L. and Curtis, M., Am. J. Surg. 85, 376, 1953.
66. Roche e Silva, M., Arch. Path. 33, 387, 1942.
67. Roettig, L., Dis. Chest 21, 245, 1952.
68. Sanella, L.S. Yale J. Biol. and Med. 12, 433, 1940.
69. Samuels, S., Angiology 2, 589, 1951.
70. Saxl, P., geciteerd door G.R.Bucher, Gastro-enterology 8, 627, 1947.
71. Schretlen, E.D.A.M. en van Zaane, D.J., Ned. T. Geneesk. 99, 1094, 1955.
72. Sherry, S., Johnson, A and Tillet, W.S., J. Clin. Invest. 28, 1094, 1949.
73. Sherry, S., Tillet, W.S. and Christenen, L., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 68, 179, 1948.
74. Sherry, S., Tillet, W.S. and Read, C., J. Thor. Surg. 20, 393, 1950.

75. Siemens, H.W., Algemene dermatologie 1949 blz. 264.
76. St. James, A., Arch. Surg. 64, 741, 1952.
77. Smith, E.P. Surg., Gynec, and Obst. 96, 171, 1953.
78. Sneep, A.J. De vroege excisie en plastiek van derdegraads verbrandingen. Acad. proefschrift Amsterdam 1955.
79. Stücke, K., Chirurg 20, 588, 1949.
80. Sulzberger, M.B., Ann.Surg. 125, 418, 1947.
81. Tagnon, H.J., Proc.Soc. Exp.Biol. and Med. 57, 45, 1944.
82. Tagnon, H.J., J. Clin. Invest. 24, 1, 1945.
83. Tendeloo, N.Ph., Allgemeine Pathologie 1919 blz.329.
84. Tillet, W.S. and Garner, R.L., J. Exp. Med. 58, 485, 1933.
85. Tillet, W.S. and Sherry, S., J. Clin. Invest. 28, 173, 1949.
86. Tillet, W.S., Sherry, S. and Read, C., J. Thor. Surg. 21, 325, 1951.
87. Tillet, W.S., Sherry, S. Christensen, L.R., Johnson, A.J., and Hazlehurst, G., Ann. Surg. 131, 12, 1950.
88. Tillet, W.S., Sherry, S. and Read, C., J. Thor. Surg. 21, 275, 1951.
89. Tillet, W.S., Sherry, S. and Christensen, L.R., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 68, 184, 1948.
90. Tillet, W.S., Sherry, S., Christensen, L.R., Johnson, A.J. and Hazlehurst, G., Trans. Assoc. Amer. Phys. 62, 93, 1949.
91. Thiele, W., Zentr. Bl. f. Chirurgie 77, 561, 1952.
92. Topley and Wilsons, The principles of bacteriolgy and immunology 1948 blz. 618.
93. Tremble, G.E., Canad. Med. Ass. J. 40, 149, 1939.
94. Trice, P.A. and Townsend, T.E., J.A.M.A. 149, 1471, 1952.
95. Tullis, J.L., Blood cells and plasma protein. Acad. Press. inc. N.Y. 1953 blz. 267.
96. Unger, L.A., J.A.M.A. 152, 1109, 1953.
97. Verhagen, H. en Wiersema, M.U., Ned. T. Geneesk. 96, 484, 1952.
98. Weidenfeld und Zumbusch, Arch. f. Derm. u. Syph. 76, 163, 1905.
99. Whittaker, A.H., Am. J. Surg. 85, 411, 1953.
100. Williams, S. and Bazeley, P.L., Med. J. Australia 2, 690. 1950.
101. Wright, L.T., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 75, 602, 1950.
102. Young, F., Ann. Surg. 116, 445, 1942.